

**Klinische Untersuchungen über die
anästhesierende Heilsalbe
„Dynexan forte“**

Rainer Kroll

1965

Aus der Prothetischen Abteilung des Zahnärztlichen
Universitäts-Instituts der Stiftung "C a r o l i n u m"
zu Frankfurt am Main

Direktor: Prof.Dr. J.F. v. Reckow

Abteilungsleiter: Prof.Dr. M. Kuck

K l i n i s c h e U n t e r s u c h u n g e n
über die anästhesierende Heilsalbe
" D y n e x a n f o r t e "

Inaugural Dissertation

zur

Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Johann-Wolfgang-Goethe
Universität zu Frankfurt /Main

vorgelegt von

Rainer K r o l l

aus Wiesbaden

1964

Dekan : Professor Dr. H. Frick

Referent: Professor Dr. M. Kuck

Korreferent : Professor Dr. J. v. Reckow

Mündliche Prüfung : 8. März 1965

G l i e d e r u n g

A. Oberflächenanästhetika und Allergie

I. Allergie

- 1.) Historisches
- 2.) Wesen und Wirkungsmechanismus
- 3.) Arten der Allergene

B. Zusammensetzung des " D y n e x a n f o r t e "

I. Über die im "D y n e x a n f o r t e " enthaltenen Drogenauszüge

- 1.) Die Kamille
- 2.) Der Salbei
- 3.) Die Arnika

II. Das Pistocain

- 1.) Allgemeines über die Lokalanästhesie
- 2.) Kritische Betrachtungen

C. Klinischer Teil

I. Klinische Erfahrungen über die Behandlung von

Druckstellen mit " D y n e x a n f o r t e "

(0,5 %, 1 %, 2 % und 3 % Pistocain)

II. Über die Behandlung marginaler Parodontopathien

mit " D y n e x a n f o r t e " (0,5 % Pistocain)

D. Zusammenfassung

Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. Oberflächenanästhetika und Allergie

In letzter Zeit mehren sich in der Literatur die Hinweise auf allergische Reaktionen, die durch Medikamente ausgelöst werden. Neben den Antibiotika und Sulfonamiden mit ihrer bekannt hohen Quote an allergischen Reaktionen nehmen aber auch Medikamente, die bisher diesbezüglich weniger im Vordergrund standen, in der Literatur einen immer größeren Raum ein. Im Rahmen vorliegender Abhandlung sollen die Ausführungen auf die Erörterung der Oberflächenanästhetika als potentielle Allergene beschränkt bleiben.

Vom Gesichtspunkt der antigenen Potenz aus betrachtet nehmen die Lokalanästhetika der Para-Aminobenzoesäure-Reihe (PAB-Reihe), also das Anästhesin, das Procain und das Tetracain insofern eine zentrale Sonderstellung ein, als sie durch den Besitz der Aminogruppe in Para-Stellung am Benzolring zu einer großen Gruppe von Substanzen mit erhöhter allergener Potenz gehören, die vikariierend als Allergene auftreten können. Dazu schreibt W e r n e r (49): "Den Nahrungsmitteln werden als Lebensmittelfarben weiterhin noch synthetische Substanzen zugesetzt, die ebenfalls antigene Potenz haben, wie z.B. die aromatischen Amine und Azofarbstoffe. Unter diesen findet sich eine Reihe von sogenannten "Gruppen- oder Überkreuzungsempfindlichkeiten", sogenannte "Cross-Reaction", d.h. die Allergie richtet sich

gegen ein gemeinsames chemisches Strukturelement dieser Stoffe; es sei hier auf die in para-Stellung an aromatische Substanzen substituierte Aminogruppe hingewiesen. Es kann bei gleicher Parastellung eine chemische Substanz die andere als Allergen ersetzen. So hat M a y e r (27) eine Frau beobachtet, die ihre Haare mit einem Farbstoff, der Paraphenylendiamin enthielt, gefärbt hatte und die sich gegen diesen Farbstoff sensibilisierte. Wegen der gleichen Parastellung traten nicht nur nach Kontakt mit dem Paraphenylendiamin, sondern auch nach dem mit Anilin, Aminophenol und Azofarbstoffen als Lebensmittelfarben, akute Dermatitis auf."

Außer der PAB-Reihe gehören in diese Gruppe die Anästhetika der p-aminosalicylsäure-Reihe (PAS-Derivate), Sulfonamide, Farbstoffe, die vor allem in der Lederindustrie Verwendung finden und unzählige Substanzen, die in der Industrie verarbeitet werden.

A l l e r g i e

1.) H i s t o r i s c h e s

Als älteste Mitteilung über einen Allergiefall mit tödlichem Ausgang wird die Grabinschrift des Königs M e n e s von Ägypten betrachtet. Darin wird berichtet, daß dieser Herrscher der 1. Dynastie im Jahre 2641 v. Chr. infolge eines Wespen- oder Hornissenstiches verschied. (W a d d e l (47))

Nun ist bekannt, daß z.B. Wespen auch Fleischnahrung nicht verabscheuen und man könnte einwenden, daß eine durch verdorbenes Fleisch infizierte Wespe bei dem ägyptischen König durch ihren Stich eine Sepsis auslöste. Dagegen spricht jedoch, daß das klinische Bild der "Blutvergiftung" seit Jahrtausenden bekannt ist, und man dann wohl überliefert hätte, daß der König an einer Sepsis verstorben sei. Die Hervorhebung des Wespenstiches als Todesursache deutet darauf hin, daß der Tod des Königs dem Wespenstich unmittelbar folgte.

Es ist bekannt, daß durch wiederholte Stiche von Insekten der Hymenopteragruppe (Wespen, Hornissen, Bienen) lebensgefährliche allergische Reaktionen ausgelöst werden können. Meistens führen solche Stiche zu lokaler Rötung, Schwellung und Schmerz, wobei diese Symptome gewöhnlich nach einigen Stunden abklingen. Wiederholte Stiche aber können durch Sensibilisierung schwerste anaphylaktische Reaktionen - unter Umständen mit tödlichem Ausgang - bewirken. (K e r p (23))

Die moderne Allergielehre ist ungefähr 50 Jahre alt, wobei der Begriff der Allergie von v. Pirquet geprägt wurde.

2.) W e s e n u n d W i r k u n g s m e c h a n i s m u s

Unter Allergie versteht man eine "spezifisch veränderte Reaktionsbereitschaft infolge Antikörperdiathese"

(H a n s e n (16)), (W. D. F e h r i n g e r u n d W. E h r e n g u t (8)).

K ä m m e r e r (22): "Unter Allergie verstehen wir eine teils angeborene, teils erworbene, spezifische Reaktivität gegen bestimmte, für den normalen Organismus harmlose, im übrigen sehr verschiedenartige Stoffe (Allergene). Diese Reaktivität ist durch den ganz, oder teilweise, oder rudimentär auftretenden allergischen Symptomenkomplex ausgezeichnet". (W. S c h o p p e r u n d F. K. K ö s s l i n g (33))

Nach R ö s s l e (30) sind die Erscheinungsformen der Allergie die Anergie, die Hypergie und die Hyperergie. Der allgemeine Sprachgebrauch identifiziert Hyperergie und Allergie.

Die Allergielehre, ursprünglich ein Teilgebiet der Immunologie, wurde von dieser herausgelöst und als selbständiger Wissenschaftszweig weiterentwickelt. Immunität und Allergie sind ihrem klinischen Erscheinungsbild nach zwei verschiedene Zustände. Trotzdem ist beiden gemeinsam:

1. das Vorhandensein von Antikörpern, die sich unter dem Einfluß bestimmter Fremdkörper, der sog. Antigene, gebildet haben,
2. die Bindung des Antigens an den zugehörigen Antikörper, die sog. Antigenen-Antikörper-Reaktion, die eintritt, wenn dem bereits antikörperhaltigen Organismus erneut das entsprechende Antigen zugeführt wird,
3. die passive Übertragbarkeit der Antikörper von einem Individuum auf ein anderes.

Der Unterschied ist vor allem ein klinischer: Immunität ist ein auf Antigen-Antikörper-Reaktion beruhendes Geschehen, das auch bei schädlichem Antigen klinische Erscheinungen verhindert. Allergie ist ein auf Antigen-Antikörper-Reaktion beruhendes Geschehen, das auch bei unschädlichem Antigen klinische Erscheinungen zur Folge hat. (M o s e b a c h (26))

Nach G. F i l i p p (9) besteht der allergische Prozess aus folgenden Teilvorgängen:

- I. Auf Grund der Einwirkung von Antigen kommt es zur Bildung von spezifischen Antikörpern.
- II. Das Wiedereinbringen des homologen Antigens führt zur Antigen-Antikörper-Reaktion.
- III. Die Begegnung zwischen den Antigenen und Antikörpern entfaltet die Freisetzung von biologisch aktiven Substanzen.

IV. Die freigesetzten biogenen Amine führen im peripheren Gewebe zu mehrfachen Veränderungen wie: Kontraktion der glatten Muskulatur, Steigerung der Permeabilität in den Kapillaren, perikapillares Ödem, seröse Entzündung und deren Folgeerscheinungen, die sich in verschiedenen Geweben und Organen als gewebe- und organspezifische Veränderungen manifestieren.

Klinisch äußert sich die allergische Reaktion demnach als Schock. Und zwar entweder als Allgemeinschock oder aber als Organschock (= Schockfragment).

Im Jahre 1922 konnten D a l e und K e l l a w a y (4) zeigen, daß der anaphylaktische Schock und ein durch Histamin ausgelöster Schock sich sehr ähneln. Weitere Forschungen machten aber bald klar, daß Histamin nicht das einzige Gewebshormon sein kann, das bei anaphylaktischen und allergischen Symptomen eine Rolle spielt. Wohl lassen sich die Auswirkungen eines anaphylaktischen Schocks bei vorheriger Gabe von Antihistaminika beim Meerschweinchen, Hund und Kaninchen weitgehend verhindern, aber man stellte auch fest, daß die antianaphylaktische Wirkung der Antihistaminika weitgehend hinter der antihistaminischen zurückbleibt. Je nach Tierart oder Art des verwendeten Antihistaminikums benötigte man zur Kupierung des tödlichen anaphylaktischen Schocks das 10 - 30fache der Dosis, die jene tödliche Histaminreaktion zu unterdrücken vermag.

Die moderne Forschung hat neben dem Histamin noch eine Reihe weiterer biogener Stoffe als Schockgifte identifiziert (M o s e b a c h (26), von denen folgende erwähnt seien: E n t e r a m i n oder S e r o t o n i n (5-Hydroxytryptamin), dessen Wirkungen in vielen Zügen denen des Histamins gleichen; das B r a d y k i n i n , ein Polypeptid mit dem Molekulargewicht 5000, das beim anaphylaktischen Schock aus Serumprotein entsteht und wie das Histamin blutdrucksenkend und darm- und uteruserregend wirkt; dann die sogenannten Entzündungsstoffe, die von M e n k i n während der letzten 20 Jahre aus entzündlichen Exsudaten gewonnen wurden und z.T. in kristallisierter Form rein dargestellt werden konnten. Dazu gehören das L e u k o t a x i n , das die Kapillarpermeabilität erhöht und Leukozytenemigration bewirkt, das E x s u d i n (Erhöhung der Kapillarpermeabilität), das P y r e x i n , das Fieber erzeugt und das N e k r o s i n , das Zelltod bewirkt.

Die Herkunft zweier dieser Stoffe, des Histamins und des Serotonins konnte aufgeklärt werden. W e r l e und S c h e y e r (48) haben nachgewiesen, daß das Histamin in den Mastzellen (Plasmazellen) entsteht, und zwar durch Decarboxylierung der Aminosäure Histidin. Ebenfalls in den Mastzellen entsteht aus der Aminosäure Tryptophan das Serotonin.

Wie werden nun diese Stoffe als Folge allergischer Antigen-Antikörper-Reaktionen aus diesen Zellen freigesetzt ?

Die neueste Theorie hierüber stammt von U n g a r (46): Auf Grund der Antigen-Antikörper-Reaktion werden Fermente, insbesondere Proteinasen, aktiviert, die die Trägersubstanzen des Histamins abbauen. Dabei werden Histamin und andere niedermolekulare Substanzen frei und pharmakologisch wirksam.

Von Ungar stammt auch die Entdeckung, daß nach einer Antigen-Antikörper-Reaktion im Blut vermehrt Proteasen auftreten und S p e k t o r (41) hat 1951 zeigen können, daß beim proteolytischen Abbau des Fibrins in vitro Peptide entstehen, die Permeabilitätssteigerung, Leukozytenemigration und Schwellung des Gefäßendothels hervorrufen.

Es erhebt sich nun die Frage, wie diese proteolytischen Prozesse mit den Antigen-Antikörper-Reaktionen zusammenhängen. Hierzu zitiere ich wörtlich (M o s e b a c h (26)): "Hier deutet sich eine Beziehung zu dem Komplement an, das Buchner schon 1890 vorausgesagt und Paul E h r l i c h schon 1906 entdeckt hat. Dieses Komplement kommt in jedem normalen Serum vor und wird nach erfolgter Antigen-Antikörper-Reaktion von dem dabei entstandenen Antigen-Antikörper-Komplex als dritte Komponente gebunden. Das Komplement ist beispielsweise dafür verantwortlich zu machen, daß manche als Antigen wirkende Bakterien, etwa die Choleravibrionen

nach erfolgter Bindung an den Antikörper aufgelöst werden. Man bezeichnet diesen Vorgang bekanntlich als Immuno-lyse. Es hat sich nun herausgestellt, daß dieses Komplement selbst aus verschiedenen Komponenten besteht, von denen mindestens eine Proteasencharakter besitzt oder nach Bindung an den Antigen-Antikörper-Komplex erlangt. Es hat auch den Anschein, daß einige Komponenten des Komplements identisch sind mit denen des Fibrinolysesystems, also des Systems, das in der Lage ist, Fibrin aufzulösen. Wenn diese Vorstellungen sich weiterhin bestätigen sollten, dürfte man sagen: Antigen-Antikörper-Komplexe binden Komplement, wobei die im Komplement vorhandenen Proteasen aktiv werden. Diese Proteasen lösen nun entweder das Antigen auf oder spalten aus den Proteinen der Umgebung wirksame Peptide ab bzw. setzen niedermolekulare Wirkstoffe frei."

3.) A r t e n d e r A l l e r g e n e

Es gibt exogene, endogene und Invasionsallergene. Ferner unterscheidet man zwischen Vollantigenen (Proteinen) mit der Fähigkeit der Antikörperbildung, die bei Reinjektion einen Schock auslösen, und Halbantigenen (Haptenen), also Nichtproteinen, Albumosen, Peptonen und chemischen Stoffen, die erst durch Verbindung mit Protein als Schlepper die Fähigkeit zur Antikörperbildung besitzen und durch die spezifische Bindungswalenz für das betreffende Hapten nach Reapplikation bei Sensibilisierten einen Schock oder ein Schockfragment auslösen.

Zur Sensibilisierung reicht eine Menge an Allergenen von $1 \cdot 10^{-3}$ bis $1 \cdot 10^{-7}$. Nach einer Sensibilisierungszeit von ca. 10 bis 14 Tagen entstehen Antikörper als deren Bildungsstätten Retikuloendothel und Plasmazellen anzusprechen sind. Im Serum findet man die Antikörper bei der Elektrophorese in der Nähe der Gammaglobuline als sogenannte T-Zacke oder beim Beta-2-Globulin-Anteil. (H o t t i n g e r (20))

Die Oberflächenanästhetika als chemische Verbindungen gehören, soweit sie als Allergene auftreten, somit zu den exogenen Halbantigenen, bzw. Haptenen.

Seitdem die Anästhetika der PAB-Reihe in Depot-Präparaten, z.B. als Procain-Penicillin in größtem Umfange verordnet werden, können häufiger Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet werden. Nach Einführung der Sulfanilamide - sie enthalten ebenfalls eine primär-aromatische Aminogruppe am Benzolring - wurden daher bald "gekreuzte" allergische Reaktionen beobachtet, d.h., primär gegenüber den PAB-Anästhetika reagierende Patienten zeigten auch eine Überempfindlichkeit gegenüber den Sulfanilamiden.

A. H a n a u e r (15) berichtet hierzu aus der Universitäts-Hautklinik in Köln: Von 300 Patienten, bei denen im Epikutantest die Anästhetika der PAB-Reihe mit Derivaten der PAS-Reihe verglichen wurden, zeigten 21 eine positive Reaktion auf Anästhesin. Es ruft also die meisten und

stärksten allergischen Reaktionen hervor. Die Anästhetika der PAS-Reihe zeigten quantitativ und qualitativ geringere Reaktionen. Bei allen Patienten, die im Epikutantest positive Reaktionen aufwiesen, wurde anamnestisch ein Kontakt mit mindestens einer der geprüften Substanzen eruiert. Verliefe der Test mit dem Anästhesin (PAB-Äthylester), das ähnlich wie das einfache Sulfanilamid in vielen Pasten, Tinkturen, Salben, Pudern, Pastillen, Bonbons, Dragees, Zäpfchen usw. enthalten ist, negativ, so reagierten die Patienten auch auf alle anderen Substanzen negativ. Fiel dagegen die Reaktion auf den PAB-Äthylester positiv aus, so konnte eine Gruppensensibilisierung gegen die anderen PAB-Anästhetika, auf die PAS-Anästhetika, auf Sulfanilamide und Sulfonamide und gegen die mit PAB- und PAS-Anästhetika hergestellten Depotpenicilline festgestellt werden.

Zwei Beispiele, ebenfalls von H a n a u e r beschrieben, erscheinen uns in diesem Zusammenhang noch erwähnenswert:

1. Ein 74jähriger Patient hatte vor 20 Jahren ein Zementekzem. Anschließend wurde eine Nasenmuschel- und Nebenhöhlenoperation, sowie Zahnextraktionen unter Lokalanästhesie vorgenommen. Am 20.5.1952 wurde ein Furunkel im Gehörgang mit einem "Ohrenöl" behandelt. Eine vom Ohr ausgehende Dermatitis, die sich unter ambulanter Behandlung generalisierte, führte am 23.6.1952 zur

stationären Aufnahme. Im Epikutantest zeigte dieser Patient positive Reaktionen auf die PAB-Derivate Anästhesin, Procain und Tetracain, sowie auf die Anästhetika der PAS-Reihe.

2. Ein 45jähriger Arzt verletzte sich im Februar 1950 beim Öffnen einer Procain-Coffein-Ampulle am rechten Mittelfinger. Eine davon ausgehende Dermatitis veranlaßte ihn zum Aussetzen der Arbeit. Nach Behandlung durch einen Facharzt trat Besserung ein, ohne daß die Ursache festgestellt wurde. Im April, Juni und August, jeweils kurz nach Wiederaufnahme der Praxistätigkeit, konnte ein Rezidiv der Dermatitis beobachtet werden.

In anderen Untersuchungen konnte durch Testung nicht nur eine Procain-Überempfindlichkeit, sondern auch eine Gruppensensibilisierung gegen andere Anästhetika der PAB- und PAS-Reihe festgestellt werden. Abgesehen von leichten allergischen Erscheinungen, wie subjektives Mißbehagen, Urticaria, Dermatitis, Ekzeme, Lidödeme usw., wurde auch von schweren Angstzuständen mit Vernichtungsgefühl, bedrohlichen Quinckeschen Ödemen, sowie anaphylaktischen Schockzuständen mit letalem Ausgang aufgrund von Allergie gegen Procain und Procain enthaltende Mittel, vor allem Depotpenicilline, berichtet. Da die Anwendung solcher, die Aminogruppe in Parastellung am Benzolring enthaltende Lokalanästhetika in allen Disziplinen der Medizin (Zahn-

heilkunde, Chirurgie, Dermatologie und in der inneren Medizin u.a.) sehr verbreitet ist, muß der Arzt heute auch mit Rücksicht auf die Möglichkeit der Kreuzsensibilisierung durch in Industrie und Gewerbe verwendete Chemikalien (Haarfärbemittel, Lederindustrie) mit dem Auftreten allergischer Reaktionen rechnen.

B. Z u s a m m e n s e t z u n g d e s " D y n e x a n f o r t e "

Die Hauptwirkstoffe der anästhesierenden Heilsalbe " D y n e x a n f o r t e " sind das Oberflächenanästhetikum Pistocain, das in Konzentrationen von 0,5, 1,0, 2,0 und 3,0 % zur Anwendung kam, sowie das Cional (10,0 %), ein Kaltmazerat aus Kamille, Salbei und Arnika durch eine 8,5 %ige Aluminiumformiatlösung. Die Salbengrundlage besteht aus Tylose, Traganth und kolloidaler Kieselsäure, sowie aus einer aus Vaselinum alb. und O^L. paraff. bestehenden Fettkomponente, die mittels Pistocain mit den pflanzlichen Schleimstoffen in Wasser emulgiert ist. Ferner enthält sie pastöses Aluminiumhydroxyd. Für Konservierungszwecke wurden 0,07 % Nipaester zugesetzt. Diese sind das 1.) Nipagin, ein p-Oxybenzoesäuremethylester und 2.) das Nipasol, ein p-Oxybenzoesäurepropylester.

I. Ü b e r d i e i m " D y n e x a n f o r t e " e n t h a l t e n e n D r o g e n a u s z ü g e

Die Anwendung der Arzneipflanzen in der Heilkunde läßt sich bis weit in das Altertum zurückverfolgen. Ihre rein empirisch durch genaue Beobachtung gefundenen Indikationsgebiete wurden größtenteils in unserer Zeit durch exakte wissenschaftliche Untersuchungen bestätigt.

Die im " D y n e x a n f o r t e " verwendeten Drogenauszüge liegen in Form des Kaltmazerats von Kamille, Salbei und Arnika durch 8,5 %ige Aluminiumformiatlösung vor. Diese Drogen sind zum Teil alte Volksheilmittel. Therapeutisch wirksam sind hauptsächlich ihre ätherischen Öle, die lipoidlöslich sind, und die daher das Eindringen in den Bakterienleib ermöglichen, woraus sich ihre milde antiseptische und desinfektorische Wirksamkeit erklärt. Aufgrund ihrer Lipoidlöslichkeit können sie auch durch unversehrtes Epithel der Haut und Schleimhaut resorbiert werden. (L ö s c h (25))

1.) D i e K a m i l l e

Wenige Pflanzen erfreuen sich im Volke einer solchen Beliebtheit wie gerade die Kamille (*Matricaria Chamomilla* L.). Sie gehört zu den meist gebrauchten und auch wohl am besten untersuchten einheimischen Arzneipflanzen. Ihr werden entzündungshemmende, spasmolytische, blähungswidrige und schweißtreibende Wirkungen zugesprochen, wobei letztere

von einigen Autoren allerdings bezweifelt wird.

Im Vordergrund der heilkräftigen Eigenschaften der Kamille steht die entzündungshemmende und schmerzstillende Wirkung. Sie beruht wahrscheinlich auf dem Gehalt der Blüten an ätherischem Öl und auch hier wiederum auf der Anwesenheit verschiedener Kohlenwasserstoffe, Chamazulene, die dem frisch dargestellten Öl die tiefblaue Farbe verleihen. A r n o l d (1) stellte fest, daß lediglich die ölhaltigen Präparate im Sinne einer Entzündungshemmung und Schmerzstillung wirksam waren. Mit ölfreiem Kamillentee konnte er nicht die gewünschten Erfolge erzielen. (v. C z e t s c h - L i n d e n w a l d (3)). Die in der Kamille enthaltenen Gerbstoffe unterstützen die entzündungshemmende Eigenschaft der Chamazulene durch mäßige Adstrinktion. Außer Harz, Gummi, Bitterstoffen, Wachs, Fett, phosphorsauren Salzen und organischen Säuren wird in der Kamille noch ein Glykosid gefunden, das die spasmuslösende Komponente darstellen soll.

2.) D e r S a l b e i

Dem Salbei (*Salvia officinalis*), in der Volksheilkunde auch heute noch als Gurgelmittel sehr beliebt, werden ähnliche Eigenschaften zugesprochen wie der Kamille. Es enthält ätherische Öle (*Salviol* oder *Oleum salviae*, *Pinen*, *Cineol* und *Borneol*), daneben Bitterstoff, Gerbstoff, Harz, östrogene Substanzen und in geringer Menge Nikotinsäureamid, das zum Vitamin-B-Komplex gehört. Im Vordergrund dürfte die mäßig schleimhautreizende Wirkung der ätherischen

Öle und die adstringierende, also abschwellende Wirkung des Salbeis stehen. Ein wichtiges Anwendungsgebiet dieser Droge stellen auch heute noch die katarrhalischen Erscheinungen der Schleimhäute der Mundhöhle, des Rachenraumes, der Atemwege und des Magen-Darmkanals dar. Gute Heilerfolge konnten auch bei Störungen der Leberfunktion, der Galleabsonderung und der Nierentätigkeit erzielt werden. Dem Salbeiöl kommen ferner spasmolytische und schweißhemmende Eigenschaften zu. Letztere soll der des Atropins kaum nachstehen.

3.) Die Arnika

Auch die Arnika (*Arnica montana* L.) gehört seit langem zum Heilschatz des Volkes. Erstmals wird sie von dem Botaniker G e s s n e r (14) erwähnt. Neben ätherischen Ölen mit dem Hauptbestandteil Thymohydrochinondimethyläther, Harzen, Phytomelan, Zucker, Sterinen, Inulin, organischen Säuren, darunter Ölsäure und kürzere gesättigte Fettsäuren, Alkoholen, Gerbstoff und Farbstoff, enthält die Pflanze noch eine undefinierte, i.v. gegeben blutdrucksteigernde Substanz. Die Existenz des Bitterstoffes Arnicin wird heute angezweifelt.

Bei äußerlicher Anwendung der Arnikatinktur steht ihre lokal hyperämisierende und resorptionsfördernde Wirkung im Vordergrund. F l a m m - K r o e b e r - S e e l (12) bezeichnen die Rückbildung von Blutergüssen und Entzündungen.

dungen, die Reinigung schlecht heilender Wunden nach Umschlägen mit Arnikatinktur, als eindrucksvoll. Innerlich wird die Arnika als Analeptikum bei Hypotonie verwandt. Es tritt zunächst eine Blutdrucksenkung auf, der dann eine Blutdruckerhöhung folgt. Obwohl diese Droge in der Naturheilkunde viel verwendet wird, gibt es kaum pharmakologisch exakte Unterlagen.

Die Anwendung der Arnikatinktur ist keineswegs so harmlos, wie vielfach angenommen wird. In der Literatur werden auch Vergiftungsfälle infolge von Überdosierungen beschrieben. Unverdünnte Arnikatinktur ist stark hautreizend, besonders dann, wenn sie über längere Zeit oder unter einem undurchlässigen Verband appliziert wird. Intern gegeben, kann sie bei Überdosierung kollapsähnliche Erscheinungen hervorrufen. Dennoch ist bei richtiger und zweckmäßiger Anwendung an ihrer positiven Wirkung nicht zu zweifeln, denn die guten Erfahrungen zahlreicher Autoren sprechen für das Präparat.

Die Wirkung der Auszüge dieser Drogen im "D y n e x a n f o r t e" ist wohl mehr als eine adjuvatorische zu der des im Cional enthaltenen Aluminiumsalzes der Ameisensäure aufzufassen. Im Vordergrund steht wohl die je nach Dosierung beliebig stark zu erzielende adstringierende Wirkung dieses Komplexes, die durch Verengung der Arteriolen, Kapillaren und Venolen in der Mundschleimhaut entzündliche Infiltrate rascher aufsaugen hilft und eine vermehrte Zufuhr von

Sauerstoff und Nährstoffen bewerkstelligt. Ferner muß an Fällung von Bakterientoxinen, an Schädigung der Bakterien selbst und durch Bildung fester Kolloidverbindungen an der Schleimhautoberfläche an Entzug des für das Wachstum der Bakterien notwendigen Nährbodens gedacht werden.

II. Das P i s t o c a i n

Die bisherigen Ausführungen machen hinreichend deutlich, daß die Herstellerfirma von D y n e x a n gute Gründe hatte, das in diesem Präparat enthaltene Tetracain gegen ein anderes Oberflächenanästhetikum auszutauschen. Ihre Wahl fiel auf das P i s t o c a i n , das Gegenstand der klinischen Untersuchungen war. Es wurde geprüft, wie weit es in der Lage ist, das Tetracain als Oberflächenanästhetikum in der Mundhöhle zu ersetzen, und wie weit es als potentiell allergen in Frage kommt.

Nachdem es C. S c h ö l l e r (31) und Mitarbeitern gelungen war, durch Polyoxyäthylierung oder durch Einführung wasserlöslicher Polyglykoläther hydrophobe Substanzen in hydrophile Verbindungen zu überführen, schien es von Interesse, systematisch zu prüfen, ob den höhermolekularen unlöslichen Alkoholen, sofern man sie durch Einführung längerer Polyglykolätherreste wasserlöslich macht, eine besondere narkotische bzw. analgetische Wirkung zukommt. Die niedermolekularen Glieder aliphatischer Alkohole bis

etwa zum Hexylalkohol wirken auf das Nervensystem aller tierischen Organismen, sowie auf alles lebende Protoplasma lähmend, während die wasserunlöslichen Alkohole mit mehr Kohlenstoffatomen - von einigen Ausnahmen abgesehen - kaum noch derartige Wirkungen besitzen.

Aus einer Reihe von Polyäthylenoxydalkyläthern, die ihnen von C. S c h ö l l e r zur Verfügung gestellt worden waren, haben S o e h r i n g und Mitarbeiter nach jahrelangen pharmakologischen Prüfungen einige relativ wenig giftige und lokalanalgetisch hochwirksame Verbindungen ausgewählt. Dabei erwiesen sich von insgesamt 22 im Vergleich mit Tetracain auf ihre oberflächenanästhesierende Wirkung an der Kaninchencornea untersuchten Substanzen der Dodecylalkohol mit im Mittel 9 Molekülen Äthylenoxyd (=Pistocain) und seine Derivate (R_2 und R_3) am wirksamsten. (S o e h r i n g, F r a h m, M l e t z k o (38)).

Substanz	Lös.Konz. in H_2O	Mittl.Wirkungs- zeit (50%) nach Litchfield teff 50 in min.
Pantocain (WZ)	1 %	22.8 (21.2 - 24.7)
Sch 394 =Oktylalkohol + 6 Äo	1 %	16.7 (15.6 - 17.7)
Sch 429 =Nonylalkohol + 6.5 Äo	1 %	18.5 (16.1 - 21.3)
Sch 488 =Decylalkohol + 7.5 Äo	1 %	42.7 (41.0 - 44.7)
Sch 535 =Undecylalkohol + 8.25 Äo	1 %	53.5 (50.8 - 56.0)
Sch 600 =Dodecylalkohol + 9.0 Äo	0.5 %	48.5 (46.5 - 50.5)
(Pistocain)		

Das Pistocain (Summenformel $C_{12}H_{25}-(OC_2H_4)_9-OH$), das in der Literatur auch unter Bezeichnungen wie Sch 600, D-O-R9 und Thesit (WZ) in seinen pharmakologischen Eigenschaften und seiner therapeutischen Verwendbarkeit beschrieben wurde, ist ein stickstoffreies, nicht ionogenes und rein aliphatisches Oberflächenanästhetikum mit einem Molekulargewicht von ca. 600. Wesentliche Eigenschaften werden durch den chemischen Aufbau des Moleküls aus einem lipophilen Anteil, dem Dodecylrest, und einem hydrophilen Anteil, der Ätherkette, bestimmt; es löst sich sowohl in Wasser, als auch in echten Fetten. Die wässrige Pistocainlösung reagiert neutral und besitzt infolge der kapillaraktiven Eigenschaften des Moleküls ein gutes Netzvermögen.

Chemisch und physikalisch ist bei Anwendung von Mischungen dieser Substanz mit andersartigen Verbindungen oder bei Benutzung von hartem Wasser für die Applikation von Interesse, daß salzbildende Gruppen nicht vorhanden sind, wodurch Fällungen mit Erdalkali, Metall- bzw. Schwermetallsalzen, ferner mit anionaktiven oder kationaktiven pharmazeutischen Produkten nicht auftreten können. (S c h ö l l e r (31)). Es kann also allen gebräuchlichen Externa, wie Lotionen, Ölen, Salben und Pasten zugesetzt, ebenso kann es mit Sulfonamiden oder Antibioticis verarbeitet werden, auch wenn diesen Zubereitungen noch andere Medikamente inkorporiert sind.

Ganz allgemein ist die Entwicklung eines neuen synthetischen Arzneimittels an zwei grundlegende Forderungen gebunden; es muß wirksam sein und seine Anwendung muß sicher sein (S c h o l z (32)). Deshalb ist die Erforschung der Wirksamkeit synthetischer Arzneimittel ebenso wichtig wie ihre eingehende toxikologische Prüfung im Tierversuch, die unbedingt der Anwendung am Menschen vorausgehen hat, um das Risiko für Arzt und Patienten abschätzen zu können.

Wie steht es nun um den Aussagewert der im Tierversuch gewonnenen toxikologischen Ergebnisse ? Der Tierversuch kann sicher nicht alle bei der Anwendung am Menschen möglichen Arzneimittelschäden erfassen. So sagt er beispielsweise über die Möglichkeit allergischer Reaktionen, die beim Menschen so häufig beobachtet werden, nichts aus. Dessen ungeachtet aber liegt die Stärke der Aussage des Tierversuchs in der Tatsache, daß er sowohl nach Dosis als auch nach Zeit Umstände erfassen kann, die weit über die beim Menschen erforderlichen Belastungen hinausgehen.

Zwei bemerkenswerte pharmakologische Hauptwirkungen wurden für die von C. S c h ö l l e r dargestellten Dodecylpolyäthylenoxydäther, zu denen auch Pistocain gehört, herausgestellt: die lokal analgetische Wirkung bei Infiltrations- und Oberflächenanästhesie (S o e h r i n g und Mitarbeiter (17, 35, 36, 37, 38, 39, 43)) und die endo-

anästhetische Wirkung (Z i p f, W e t z e l s, L u d w i g, F r i e d r i c h (50)). Der Ansatzpunkt des Pistocains sind die sensiblen peripheren Nervenendigungen in Haut und Schleimhäuten. Es wirkt auf diese erregungshemmend und blockiert ihr Leistungsvermögen (S i e m s und S o e h r i n g (35)).

1.) A l l g e m e i n e s ü b e r d i e L o k a l a n ä s t h e s i e

Der oben auf das Pistocain bezogene Sachverhalt hat Allgemeingültigkeit und umreißt in kurzen Worten das Wesen jeder Lokal- und Oberflächenanästhesie. Dabei ist deren Intensität abhängig von der Durchgängigkeit des betreffenden Gewebes und von der Fähigkeit und dem Grad des Eindringens bei dem angewandten Anästhetikum. Am raschesten tritt die Anästhesie an den leicht durchdringbaren Häuten des Auges ein, viel schwerer und langsamer an derben Schleimhäuten (z.B. Mundschleimhaut, Pflasterepithel) und der Haut.

Der Wirkungsmechanismus der Lokalanästhesie unterscheidet sich durch nichts von dem der Narkose und unterliegt daher auch den gleichen Gesetzen, deren Wesen H.H. M e y e r (28) in klassischer Weise interpretiert hat:

1. Alle chemisch zunächst indifferenten Stoffe, die in Fetten und fettähnlichen Körpern (Lipoiden) löslich sind, müssen auf lebendes Protoplasma, sofern sie sich darin verbreiten können, narkotisch wirken.
2. Die Wirkung wird an denjenigen Zellen am ersten und stärksten hervortreten müssen, in deren chemischem Bau jene fettähnlichen Stoffe besonders wesentliche Träger der Zellfunktion sind, in erster Linie also den Nervenzellen.
3. Die verhältnismäßige Wirkungsstärke solcher Narkotika ist abhängig von ihrer mechanischen Affinität zu fettähnlichen Substanzen einerseits, den übrigen Körperbestandteilen, d.i. hauptsächlich Wasser, andererseits, mithin von dem Teilungskoeffizienten, der ihre Verteilung in einem Gemisch von Wasser und fettähnlichen Substanzen bestimmt.

Bestimmend für die quantitative Verteilung eines Narkotikums im Körper oder in der Körperzelle ist somit also das Verhältnis seiner beiden Lösungsaffinitäten zu Fett und Wasser, d.h. der

$$\text{Teilungskoeffizient: } \frac{\text{Lipoidlöslichkeit}}{\text{Wasserlöslichkeit}}$$

Je kleiner die Lipoidlöslichkeit und je größer die Wasserlöslichkeit, umso geringer ist die narkotische Wirkung.

Stellmach, Schröder und Soehring (43) konnten am Hundeschädel zeigen, daß eine 2%ige wässrige Pistocainlösung bei der Schmerzausschaltung ähnliche Qualitäten besitzt wie eine als Standard benutzte 2%ige Procainhydrochlorid-Lösung mit Suprareninzusatz. Die Wirkung setzte schneller ein, hielt bei gleicher Konzentration bedeutend länger an, da Pistocain im Gegensatz zum Procainhydrochlorid nicht hydrolysiert wird, und auch die Gipfel der erreichten Analgesie liegen zum Teil höher als die des Standards. Die Wirkung ist voll reversibel.

Dagegen konnte ein Nachlassen bei wiederholter subkutaner Verabreichung, wie es in Vergleichsuntersuchungen am Hund von D ö h l e r (5) für Procain nachgewiesen werden konnte, bei Pistocain nicht festgestellt werden. Die Toxizitätsprüfung an der Maus ergab eine DL 50 von 1.2 g Substanz pro kg Körpergewicht bei subcutaner Verabreichung, wodurch sich das Pistocain als ungiftiger erwies als der Standard. Hierzu kommt noch die durch zahlreiche Tier- bzw. Menschenversuche gesicherte Tatsache, daß bei intra- bzw. subcutaner Injektion mit Pistocain und seinen Homologen daselbe oder mehr erreicht wird als mit 2%igen Procainhydrochlorid-Lösungen. (S o e h r i n g (36). Nach mehrwöchiger subkutaner Zufuhr unterschwelliger Dosen von 10 - 20 mg pro kg Körpergewicht fand sich beim Kaninchen histologisch eine mäßige Fettverarmung und eine gewisse Beschleunigung des Blutfarbstoffumsatzes (vermehrte Siderose).

Bei der Prüfung auf Sonderformen der Leitungsanästhesie, wie Paravertebral- und Periduralanästhesie am Meerschweinchen (S i e m s und S o e h r i n g (35)) und Periduralanästhesie am Hund mit 4%igen Pistocainlösungen, ergab sich zunächst gleichfalls eine gute Wirkung. Bei wiederholter periduraler Injektion am Hund nahm die Wirkung allerdings an Dauer und Stärke ab. Die getesteten Substanzen riefen infolge ihrer gewebsschädigenden Konzentration schwere Schädigungen an Dura und Nervenwurzel hervor. Da nicht nur bei diesen Versuchen, sondern auch beim Meerschweinchen nach intrakutaner Infiltration mit 0.1%igen Lösungen, subkutan mit 0.5%igen Lösungen noch nach einigen Stunden bzw. Tagen umschriebene Infiltrationen beobachtet werden konnten, und auch Versuchspersonen leichte Schmerzen bei der Injektion angaben, kann gesagt werden, daß die Dodecylpolyäthylenoxydäther wegen der erforderlichen gewebsschädigenden Konzentration zur Infiltrations- bzw. Leitungsanästhesie nicht geeignet sind. Im Auge und im Unterhautgewebe liegt die entzündungserregende Grenzkonzentration bei 0.5 %. Für die Venenwände und das paravenöse Gewebe ist experimentell eine etwas höhere Schwelle anzunehmen (Z i p f, W e t z e l s, L u d w i g, F r i e d r i c h (50)).

Die endoanästhetischen Qualitäten der Dodecylpolyäthylenoxydäther wurden von Z i p f und Mitarbeitern (50) untersucht. Die Fraktionen R_1 und R_2 zeigten eine zweimal so starke und 10 - 20mal länger anhaltende endoanästhetische Wirkung sowie eine größere Spanne zwischen endoanästheti-

scher Grenzdosis und Dosis letalis als Procain. In therapeutischen Dosen angewandt, konnten keine Reizwirkungen auf die inneren sensiblen Rezeptoren von Lunge und Herz beobachtet werden.

Mit Nebenwirkungen in Form von Hämolyse in vivo (Hämoglobinurie), die eigentlich bei derartig oberflächenaktiven Substanzen zu erwarten wäre, ist nach oraler Aufnahme überhaupt nicht, nach intravenöser Injektion erst bei unnötig hoher Dosierung dieser Substanzen zu rechnen.

Wenngleich bei der Anwendung der Dodecylpolyäthylenoxydäther an Haut und Schleimhäuten zur Erzielung einer Oberflächenanästhesie Reizerscheinungen kaum zu befürchten sind, so kommt es doch bei längerer Behandlung mit diesen Stoffen zu unspezifischen Austrocknungserscheinungen, die durch Fettzusatz - wie er im "D y n e x a n f o r - t e" in ausreichendem Maße enthalten ist - vermieden werden können.

Nach diesen tierexperimentell gewonnenen Ergebnissen erschien es gerechtfertigt, einige Substanzen aus der Reihe der Dodecylpolyäthylenoxydäther klinisch zu erproben. In den bisher über Pistocain vorliegenden Berichten weisen alle Autoren auf die ausgezeichnete oberflächenanästhetische Wirksamkeit dieser Substanz an Haut und Schleimhaut hin. Bei allen schmerzhaften und einigen juckenden Affek-

tionen z.B. bei stark schmerzenden, großflächigen Wunden und Verbrennungen (S c h u l z (34), H e y m a n n (18)), nach Nagelextraktionen (S c h u l z (34)), bei subjektiven Begleiterscheinungen - von Juckreiz bis zu brennenden Schmerzen - nach RTG- oder Radiumbestrahlungen (B l a s i u (2), S t r a c k (44)), bei Gastritis, Ulcus ventriculi et duodeni (H o c h r e i n und S c h l e i c h e r (19)) und bei der Behandlung von schmerzhaften Mundschleimhautaffektionen wie Gingivitis, Stomatitis (J a h n e l (21), S c h u l z (34)) und bei tuberkulösen Schleimhautgeschwüren konnte nach Applikation von wässriger 0,5 - 5%iger Pistocainlösung oder 1 - 3%iger Pistocainsalbe zum Teil langdauernde Schmerzfreiheit erzielt werden.

2.) K r i t i s c h e B e t r a c h t u n g e n

Der Anforderung an ein gutes Lokalanästhetikum, keine lokalen oder allgemein toxischen Erscheinungen hervorzurufen, kommt das Pistocain in vorbildlicher Weise nach, wenn es, wie das Studium der vorliegenden Literatur ergibt, in Dosen angewandt wird, die innerhalb der Grenzen seiner therapeutischen Wirkungsbreite liegen. Seine Toxizität als Oberflächenanästhetikum ist so gering, daß es auch bei Applikation auf große Wundflächen keine toxischen Resorptionserscheinungen hervorruft. Nebenwirkungen bei oberflächlicher Anwendung in Form von lokalen Reizerscheinungen wurden in der Literatur nur in wenigen Ausnahmefällen

fällen, und zwar bei bereits schwer vorgeschädigter Haut (B l a s i u (2)), gesehen.

Definiert man das Protoplasma als mikroheterogenes, kolloidal-molekulares System koexistierender Phasen, so erhebt sich die Frage, ob zu günstige Voraussetzungen für die anästhesierende Wirkung, wie sie beim Pistocain z.B. durch die sehr große Oberflächenaktivität gegeben sind, nicht Gefahren für die Physiologie, bzw. für die strukturelle und funktionelle Integrität der Zelle in sich bergen.

Entsprechend dem Gesetz, daß Stoffe, die die Oberflächenspannung herabsetzen - und dazu gehören ja die Fette und Lipaide, wie auch die in denselben gelösten oder löslichen Stoffe - sich an der Oberfläche anreichern (wo- runter auch die Oberflächen der einzelnen Protoplasma-phasen zu verstehen sind) könnte geschlossen werden, daß ein überwiegend fettlösliches Anästhetikum bei seiner begrenzten Wasserlöslichkeit für die Integrität der Zelle ungefährlicher sein müßte als ein Stoff, der nicht nur die Lipoidphasen durchdringt, sondern der auch innerhalb der wasserlöslichen Zellphase leicht diffundiert und dadurch in der Lage ist, die inneren Phasengrenzflächen zu blockieren.

Es müßte demnach aufgrund theoretischer Überlegung zu zytotoxischen Erscheinungen kommen, z.B. zu Zellauf-

lösung und Granulationshemmung, die aber bei Anwendung von "D y n e x a n f o r t e" klinisch in keinem Fall beobachtet werden konnten. Warum z.B. eine 5%ige wässrige Pistocainlösung, auf eine Hautwunde appliziert, bei ihrem enormen Eindringungsvermögen keinerlei Kapillar- und Zellschädigung bewirken soll, ist von uns nicht so ohne weiteres zu erkennen. Die Erklärung dafür, daß "D y n e x a n f o r t e", das wir mit Pistocainkonzentrationen von 0.5, 1, 2 und 3 % klinisch erprobten, keine irgendwie gearteten zytotoxischen und kapillarschädigenden Nebenwirkungen bewirkte, sehen wir in seiner Zusammensetzung:

Im Gegensatz zu D y n e x a n, das fettfrei ist und bei dem die Anästhesie durch Tetracain erzielt wird, enthält "D y n e x a n f o r t e" eine Fettkomponente, die durch das gleichzeitig als Emulgator wirkende Pistocain im Präparat gleichmäßig verteilt ist. Damit wird nicht nur der Austrocknung, bzw. Entfettung des Gewebes entgegengewirkt, sondern auch das Pistocain daran gehindert, seine anästhesierende Wirkung ungehemmt zu entfalten; es trifft die Lipoidphase des Protoplasmas nicht mit voller Wucht, sondern wird durch das Fett gebremst und diffundiert nur allmählich in diese hinein und aus dieser wieder in die wässrige Zellphase, so daß die Zellnarkose - denn um eine solche handelt es sich schließlich bei der anästhetischen Wirkung - die Grenze der Reversibilität nicht überschreitet.

Als Adstringens und Bakteriostatikum enthält "D y n e x a n f o r t e" das Aluminiumsalz der Ameisensäure, $\text{Al}(\text{OH})(\text{COOH})_2$. Dieses Aluminiumsalz gehört zu einer Reihe von Stoffen, die mit den albuminoiden Bestandteilen der Zellen und Zellsekrete mehr oder minder feste, in neutralen oder schwach sauren Medien unlösliche Kolloidverbindungen bilden (M e y e r (28)).

Die dem Adstringens zugänglichen Lymphspalten werden zum Teil verstopft, die kleinsten Gefäße, die Arteriolen und Venolen, durch Schrumpfung ihrer Ringmuskulatur zur Kontraktion gebracht, die einer aktiven Volumenänderung nicht fähigen Kapillaren durch Abdichten der Kittsubstanz zwischen den Endothelien verengt. Es ist einleuchtend, daß durch diese Vorgänge ebenfalls ein zu heftiges und zu stoßartiges Einwirken des Anästhetikums verhindert wird, während das gleichmäßig emulgierte Fett auch hier dafür sorgt, daß die Wirkung des Adstringens ein gewisses physiologisch tragbares Maß nicht überschreitet.

In diesem Zusammenhang sei gestattet, an dieser Stelle auf die ätiotrope Wirkung der Adstringentien hinzuweisen.

So wie die Körperzellen, werden auch die Entzündungserreger an ihrer Oberfläche alteriert und in ihrem Stoff-

wechsel z.T. blockiert, also in ihrer Virulenz geschwächt. Bakterientoxine, die ja im allgemeinen Eiweißcharakter haben und ausgesprochen phlogogen sind, werden gefällt; desgleichen die bei jeder Zellnekrose freiwerdenden zytolytischen Fermente. Mit der Fixierung dieser Stoffe durch das Adstringens nimmt auch die Erregung der sensiblen Nervenenden und damit der Schmerz ab, wobei aber auch die direkte Einwirkung auf die Rezeptoren in Rechnung zu stellen ist. Auf diese Weise wirken auch die Adstringentien leicht anästhetisch.

Ein weiterer, für die Wundheilung sich positiv auswirkender Faktor ist die Beseitigung des interstitiellen Mikroödems durch das Adstringens. Denn dieses mit Stoffwechselschlacken angereicherte Mikroödem ist es, das einer raschen Wundheilung im Wege steht. Die Verengung der kleinen Gefäße und Kapillaren durch das Adstringens führt zu einer Beschleunigung der Blutdurchströmungsgeschwindigkeit im Wundgebiet, zu rascherem Aufsaugen des entzündlichen Infiltrats und dadurch zu beschleunigter und erhöhter Zufuhr von Sauerstoff und Nährstoffen. Es handelt sich dabei um einen ähnlichen Vorgang, wie er z.B. bei der Behandlung eines Ulcus cruris durch elastische Wundkompression herbeigeführt wird.

K.H. S c h u l z (34) weist darauf hin, daß bei insgesamt 63 behandelten Fällen niemals echte Sensibilisierungen gegenüber den Alkylpolyäthylenoxydäthern auf-

getreten seien,"wie sie für die chemisch verwandten Carbowax-Verbindungen von S t r a u s s in zwei Fällen beschrieben worden sind. Weitere Beobachtungen müssen zeigen, in welchem Umfange mit Sensibilisierungen gegenüber Sch 600 oder chemisch ähnlichen Substanzen zu rechnen ist." Weitere diesbezügliche Hinweise in der Literatur fanden wir nicht, und auch unter den von uns behandelten Fällen kam kein einziger Fall einer Sensibilisierung zur Beobachtung.

Abschließendes über die sensibilisierende Potenz von Pistocain kann somit noch nicht gesagt werden. Beim Studium der einschlägigen Literatur ist aber ohne weiteres zu erkennen, daß nicht nur bei Eiweißstoffen und Albuminoiden oder aromatischen Aminen mit Sensibilisierungen gerechnet werden muß, sondern daß es eine große Anzahl niedermolekularer, ja selbst anorganischer chemischer Verbindungen gibt, die als Allergene auftreten können.

Die verschiedenartigsten haptentartigen chemischen Stoffe und Arzneimittel können sich mit Eiweißschleppersubstanzen komplettieren und Allergencharakter annehmen. Wir zitieren G. F i l i p p (10):

"Es ist bekannt, daß das Sedormid eine Purpura, das Phenolphthalein ein fixes Exanthem, das Aspirin ein Bronchialasthma, Arsen, Barbiturate und Gold eine exfoliative

Dermatitis bzw. allgemeine anaphylaktische Schocks hervorrufen. Das Gold und die Hydantoine führen nicht selten zur Agranulozytose und Panmyelopathie. Die Jodide, Lokalanästhetika, Organextrakte und das Penicillin zu allgemeinen allergischen Schockerscheinungen, die Pollenextrakte zum anaphylaktischen Schock, die Pyrazolone zur Agranulozytose, die Salizylate, die Serum-Vakzinebehandlung zu allgemeinen Schockerscheinungen, die Thiourazile zur Agranulozytose. Das Gold ist ein selektives Kapillargift; es lagert sich vorzugsweise in den Zellen des RES der Parenchymorgane und des Knochenmarks ab. Die stabile Goldablagerung im RES führt mittels potrahierter Sensibilisierung zur Entwicklung von Exanthenen bis zur exfoliativen Dermatitis, zur Purpura der Haut und Schleimhäute etc., zu allergischen Knochenmarkschäden mit Leukopenie, Agranulozytose, Thrombopenie, Panmyelopathie etc."

Zieht man in Betracht, daß bei der Allergie mit größter Wahrscheinlichkeit auch konstitutionelle Momente eine Rolle spielen, so kann man beinahe sagen, daß es wohl keine chemische Verbindung gibt, gegen die nicht irgendjemand allergisch reagieren kann. Und selbst wenn in der Literatur einem gewissen Stoff oder einer Stoffgruppe bis zu einem hohen Maße allergene Unbedenklichkeit bescheinigt wird, so folgt doch den Ausführungen bald eine einschränkende Bemerkung. So schreibt W e r n e r (49): "Die als Konservierungsmittel vor allem in dem neuen deutschen Lebensmittelgesetz zugelassene Benzoesäure,

ihre Natriumverbindung und die para-Hydroxybenzoesäureester mit ihren Natriumverbindungen ("D y n e x a n f o r t e" enthält 0.07 % Nipaester u. zw. Nipagin- p-Oxybenzoesäuremethylester und Nipasol- Paraoxybenzoesäurepropylester, Anm. d. Verf.) sind trotz ihrer pharmakologischen Wirkungsintensität für den allergischen Fragekomplex bisher relativ uninteressant; S o k o l (40) hat an 50 Versuchspersonen und auch im Tierversuch durch diese Stoffe keinen echten Allergisierungseffekt konstatieren können. Es ist E i c h h o l t z (7) zuzustimmen, der es geraten erscheinen läßt, auf Nebenwirkungen allergischer Pathogenese aber weiter zu achten, zumal diese Stoffe auch als Zusatz zu Arzneien, z.B. Hustensäften, Verwendung finden."

Wenn es also auch kaum einen Stoff gibt, dem allergene Unbedenklichkeit bescheinigt werden kann, so erscheint es uns doch von hohem Nutzen für die Allgemeinheit, wenn die Fertiger pharmazeutischer Präparate auf chemische Verbindungen zurückgreifen, die bisher überhaupt noch nicht oder kaum als Allergene in Erscheinung getreten sind; und daß, wenn eine in einem pharmazeutischen Präparat eingebaute Substanz immer häufiger als Allergen in Erscheinung tritt, diese gegen eine neue ausgetauscht wird, die bei der Durchsensibilisierung der Bevölkerung bisher noch keine Rolle gespielt hat. Es will uns erscheinen, daß ein solches Vorgehen der einzige gangbare Weg ist, die allergischen Reaktionen auf ein Mindestmaß zu beschränken.

C. K l i n i s c h e r T e i l

I K l i n i s c h e E r f a h r u n g e n ü b e r d i e B e h a n d l u n g v o n D r u c k s t e l - l e n m i t " D y n e x a n f o r t e " (0,5 %, 1 %, 2 %, 3 % P i s t o c a i n)

Gegenstand der klinischen Untersuchungen war die von der Firma: Chem. Fabr. Kreussler & Co., Wiesbaden-Biebrich, hergestellte anästhesierende Heilsalbe " D y n e x a n f o r t e ", in der das Oberflächenanästhetikum Pistocain in vier Konzentrationen vorlag, und zwar in 0,5%iger, 1,0%iger, 2,0%iger und 3,0%iger Verarbeitung. Alle anderen Bestandteile, wie entzündungswidrige Zusätze und die Salbengrundlage, waren bis auf das Aluminiumhydroxyd, das sich mit zunehmendem Prozentgehalt an Pistocain um den gleichen Prozentsatz verminderte, konstant.

Es sollte klinisch geprüft werden, ob dieses neue Präparat in der prothetischen und konservierenden Zahnheilkunde indiziert ist, und zwar bei den durch Prothesen hervorgerufenen Druckstellen, als auch bei den verschiedenen Formen der Parodontopathie. Im Vordergrund der Beobachtungen sollte die anästhesierende Komponente des Präparates, das Pistocain, stehen, und zwar mit spezifischem Bezug auf die Zusammensetzung von " D y n e x a n f o r t e ". Es sollte einmal festgestellt werden, wie

lange die Anästhesie nach Applikation dieser Salbe mit verschiedenen Konzentrationen an Pistocain anhält, und zum anderen, ob durch dieses Oberflächenanästhetikum Nebenwirkungen in irgendeiner Form zu erwarten sind. Das Druck- oder Dekubitalgeschwür, eine oberflächliche, schmerzhaft Verletzung der Mundschleimhaut, wird durch übermäßige Druckeinwirkung neu eingegliedelter Zahnprothesen an umschriebener Stelle erzeugt (S p r e n g (42)). Dekubitalgeschwüre können überall an der mit einer Prothese in Kontakt stehenden Schleimhaut auftreten, wenn die Druckwirkung das erträgliche Maß überschreitet. Hat der Patient die neu eingegliederte Prothese einige Stunden getragen, dann sind die Druckstellen meist objektiv feststellbar.

Oft liegen Dekubitalgeschwüre nebeneinander in den einzelnen Stadien der akuten, subakuten oder auch chronischen Entzündung vor. Wir können, angefangen von einer kaum wahrnehmbaren Rötung, einer akuten Hyperämie, bis zur Ulzeration, einer gräulichen, schmierigen Nekrose mit harter, empfindlicher, angeschwollener und geröteter Umgebung, alle Übergänge beobachten.

Für das äußere Bild der durch den Prothesenreiz hervorgerufenen entzündlichen Reaktion ist die Beschaffenheit des Teguments von ausschlaggebender Bedeutung. Eine straffe Schleimhaut zeigt eine Tendenz zur Ausbildung

scharf umschriebener Druckstellen, eine schwammige, meist hypertrophische, zu mehr diffuser Ausbreitung.

Der Umfang einer entzündlichen Veränderung in der Mundhöhle besagt nicht viel in Bezug auf die individuell empfundene Schmerzintensität. Wir haben am Prothesenlager ausgedehnte Ulzerationen gesehen, die nach Aussage der Patienten nahezu schmerzlos waren, während kleinste, kaum auffindbare Rötungen der Schleimhaut derartig heftige subjektive Beschwerden auslösten, daß es den Patienten unmöglich war, den Zahnersatz zu tragen. Der Grad der subjektiv empfundenen und angegebenen Beschwerden hängt somit nicht allein von der Beschaffenheit der Mundschleimhaut, sondern auch von der individuell unterschiedlich ausgeprägten Schmerzempfindlichkeit, die wie sonst kaum eine Empfindungsqualität in der Persönlichkeitsstruktur des Individuums verankert ist, ab.

Die Ursachen für die Entstehung von Druckstellen sind verschiedenartig. Die meisten Druckstellen resultieren aus einer ungenügend ausgearbeiteten Prothesenbasis, an der die wechselseitigen Beziehungen zwischen dem toten, harten und unveränderlichen Prothesenmaterial und lebendem Gewebe nicht genügend berücksichtigt wurden. Doch auch Mängel in Herstellung und Ausarbeitung der Prothesen, geringfügige Artikulationsstörungen oder falsch angebrachte bzw. zu stark aktivierte Halteelemente bei

partiellern Zahnersatz können Schädigungen im Sinne von Druckstellen hervorrufen.

Trotz Funktionsabdruck im Oberkiefer bzw. funktioneller Abformung des Prothesenlagers im Unterkiefer, ist das Auftreten von Druckstellen an der Prothesenbasis nicht zu verhindern. Dies gilt ganz besonders für den Zahnersatz bei totalem Gebißschaden. Im Oberkiefer sahen wir nach Eingliederung totaler Prothesen weitaus die meisten Druckstellen in der dorsalen Begrenzung und am weichen Gaumen. An der Papilla incisiva, der Umschlagfalte, den Lippenbändchen, am harten Gaumen traten sie seltener auf. Die Druckstellen am Tuber sind meist entweder Folge einer Überextension des individuellen Löffels, oder aber zu starker Masseauftragung beim Funktionsabdrucknehmen. Da die Gegend an den Tubera Bewegungen der Wange am wenigsten gestattet, wird ein Zuviel an Masse kaum zur Seite gedrängt, wobei sich häufig die mangelhafte Mitarbeit von seiten des Patienten zusätzlich nachteilig auswirkt. Stärkere Ulzerationen können sich entwickeln, wenn die A-Linie unter dem Gesichtspunkt, eine möglichst große Prothesenbasis zu schaffen, soweit nach distal angenommen wurde, daß die Prothese bis weit in das Niveau des weichen Gaumens reichte.

Für Druckstellen an der Basis innerhalb der Prothesenränder ist in erster Linie eine nicht genügend sorgfältige Ausarbeitung der Prothesen verantwortlich zu machen. Hier-

her gehören vor allem kugelige Erhebungen und raue Stellen, die von Luftblasen im Gipsmodell herrühren. Eine weitere ursächliche Rolle spielt die Tatsache, daß die individuell zu ertastende "Frankfurter Radierung" in ungeeignete Schleimhautbezirke gelegt wurde. An der hiesigen Klinik werden alle totalen Unterkieferprothesen mit einer weichbleibenden Unterfütterung versehen. Durch diese Maßnahme konnte sowohl der Nutzeffekt, d.h. die Kauleistung solcher Prothesen erhöht, als auch dem Auftreten von Druckstellen, besonders solchen an den Alveolarfortsätzen, entgegengewirkt werden. Die Dekubitalgeschwüre, die in der Umschlagfalte der beweglichen zur unbeweglichen Schleimhaut oder an den Flügelfortsätzen der Prothesen lokalisiert waren, entstanden fast alle infolge Überextension der Prothesenbasis. Fehlleistungen dieser Art sind nicht immer zu vermeiden, da sich die Gewebe dieser Bezirke sehr leicht auch von plastischen Abdruckmaterialien verdrängen lassen.

Auch bei partiellem Zahnersatz ist die Ursache der Druckstellenbildung nicht einheitlich. Abgesehen von solchen aufgrund von Artikulationsstörungen entstandenen Druckstellen, beobachtet man auch Dekubitus als Folge schlecht sitzender Prothesen. Bei zu wenig aktivierten Halteelementen kommt es zum Aufscheuern der Mundschleimhaut. Sind sie andererseits zu stark aktiviert, kommt es häufig auf der lingualen bzw. palatinalen Seite des Alveolarfortsatzes

zur Ausbildung von Druckstellen, da hier die Prothese besonders stark an die Gingiva gepreßt wird. Besonders schmerzhafte Druckstellen entstehen, wenn die "marginalen Hoheitszonen" der Restzähne nicht durch entsprechendes Hohlschleifen der Kunststoffprothese entlastet wurden. Insgesamt wurden 488 Druckstellen, die nach Eingliederung von totalen und partiellen Prothesen bei 76 Patienten entstanden waren, mit der anästhesierenden Heilsalbe "D y n e x a n f o r t e" behandelt. Nicht in die folgende Statistik einbegriffen sind 10 Patienten, deren Druckstellen zwar auch mit der Heilsalbe versehen wurden, die sich aber der Weiterbehandlung entzogen oder selbst Korrekturen an der Prothese vornahmen oder auch zu Hause das herkömmliche Dynexan anwandten.

Alle Prothesen wurden von Praktikanten in den klinischen Kursen hergestellt. Dies allein schon vermag die verhältnismäßig hohe Zahl der entstandenen Druckstellen erklären. Hierzu kommt noch die Tatsache, daß wir auch Dekubitalgeschwüre von oft recht beachtlicher Ausdehnung behandeln konnten, die von dem Patienten selbst als symptomlos bezeichnet wurden.

Die druckstellenerzeugenden Faktoren an den Prothesen wurden entfernt, und zwar wurde vorsichtig solange Prothesenmaterial abgetragen, bis der Patient angab, eine Erleichterung zu verspüren. In jeder Sitzung wurde die Artikulation überprüft und gegebenenfalls korrigiert. Bestand Un-

klarheit über das Vorhandensein einer Druckstelle, wurde die verdächtige Stelle an der Mundschleimhaut vorsichtig mit 3%igem H_2O_2 touchiert; ein Aufschäumen zeigte dann den Epitheldefekt an. Schließlich wurden die Druckstellen trockengelegt, größere mit H_2O_2 gereinigt und ein etwa erbsgroßes Stück "D y n e x a n f o r t e" mit dem Spatel aufgetragen. Auch die Prothese wurde nach Trocknung mit der Heilsalbe bestrichen und sofort wieder eingesetzt. Bestanden mehrere Druckstellen gleichzeitig nebeneinander, wurden diese in einer Behandlungssitzung immer nur mit einer der vier zu prüfenden Konzentrationen beschickt, da es aus verständlichen Gründen nicht möglich ist, einem Konzentrationsausgleich des Oberflächenanästhetikums in der Mundhöhle entgegenzuwirken. Die hydrophile Salbe mischt sich mit dem Speichel, und unter ständiger Verdünnung kommt es per diffusionem zum Konzentrationsausgleich.

Zu Beginn der Untersuchungen wurden die Druckgeschwüre ohne auf Art und Lokalisation derselben oder auf Alter, Allgemeinzustand und Geschlecht der Patienten zu achten, wahllos mit den vier zu Verfügung gestellten Salbenzubereitungen, in denen 0.5, 1.0, 2.0 und 3.0% Pistocain enthalten waren, behandelt.

Bald stellte sich heraus, daß mit der Salbe, die die niedrigste Pistocainkonzentration aufwies, nämlich 0.5 %, ein ausreichender anästhetischer Effekt erzielt werden

konnte, während der Heilvorgang selbst keine Abhängigkeit von der Pistocainkonzentration erkennen ließ. Das veranlaßte uns, in der Folge vorzugsweise die 0.5 und 1.0%igen Salbenzubereitungen zu verwenden. In der darauffolgenden Sitzung am nächsten Tag oder wenig später konnte folgendes festgestellt werden:

	Ulzera- tion	Rötung	Zahl der Druckstellen insgesamt
Nach d. 1. Applikation abgeheilt	224	142	366
Nach d. 2. Applikation abgeheilt	69	30	99
Nach d. 3. Applikation abgeheilt	15	5	20
Nach d. 4. Applikation abgeheilt	1	2	3

Von den 488 Druckstellen waren 366 (=75 %) nach einmaliger Anwendung von " D y n e x a n f o r t e " subjektiv beschwerdefrei und objektiv abgeheilt.

Von den restlichen 122 Druckstellen, zu denen auch die bereits in Abheilung begriffenen gerechnet wurden, bzw. solche, die schon kleiner geworden waren und keine Schmerzen mehr verursachten, konnten nach der zweiten Behandlungssitzung 99 (= ca. 20,3 %), nach der dritten Behandlung (= ca. 4 %) und nach der vierten Behandlungssitzung 3 (= 0,7 %) als abgeheilt notiert werden.

Die anästhetische Wirkung der Heilsalbe setzte im allgemeinen wenige Minuten nach der Applikation ein. Die Aussagen über die Anästhesiedauer, die in der folgenden Tabelle zusammengefaßt sind, beruhen ausschließlich auf dem subjektiven Schmerzempfinden der Patienten. Neben diesem spielte bezüglich der Anästhesiedauer auch die Pistocainkonzentration eine Rolle - ohne daß erstere jedoch mit Zunahme der Pistocainkonzentration proportional verlängert wurde - sowie korrektive Maßnahmen, die auch den zeitlichen Ablauf des Heilungsvorganges beeinflussten. Traten nämlich Druckstellen in Regionen auf, die für den Sitz der Prothese entscheidend sind (z.B. Tubera, A-Linie), wurde bewußt in der ersten Sitzung nur wenig Prothesenmaterial entfernt und der Patient lieber noch ein- oder zweimal wiederbestellt.

Pistocainkonzentration im " D y n e x a n f o r t e "	0,5 %	1 %	2 %	3 %
Zahl der durchgeführten Behandlungssitzungen	80	66	37	38
Zahl der Sitzungen, nach denen die behandelten Druckstellen nach <u>einmaliger</u> Salbenapplika- tion <u>schmerzf</u> rei waren	44	41	19	21
Durchschnittliche Anästhesie- dauer in Stunden	15	7,3	8,8	8,5
Subjektiv keine anästhetische Wirkung. Zahl der Sitzungen	2	3	1	0
Nebenwirkungen.	0	0	0	0

Die 488 bei 76 verschiedenen Patienten aufgetretenen Druckstellen wurden in insgesamt 221 Behandlungssitzungen mit "D y n e x a n f o r t e" versehen. Es wurden 80 mal die 0.5%ige, 66 mal die 1.0%ige, 37 mal die 2.0%ige und 38 mal die 3.0%ige Dynexansalbe verwendet. Dabei ergab sich eine merkwürdige Diskrepanz zwischen der Pistocainkonzentration einerseits und der Anästhesiedauer andererseits. Es stellte sich zwar heraus, daß nach einmaliger Applikation der Salbenzubereitungen mit 1 % sowie 3 % Pistocain die Anzahl der Sitzungen nach denen an den behandelten Druckstellen überhaupt keine Schmerzen mehr auftraten, prozentual gesehen etwas höher lag. An den Druckgeschwüren jedoch, die nach der vorhergehenden Behandlung nicht vollständig behoben waren (und nur diese konnten zur Ermittlung der durchschnittlichen Anästhesiedauer herangezogen werden), konnte mit der 0.5%igen Salbenzubereitung mit im Durchschnitt 15 Stunden Schmerzfreiheit ungefähr eine zweimal so lange Anästhesiedauer erzielt werden als mit den übrigen Zubereitungen.

Um zu zuverlässigeren Vergleichswerten der durchschnittlichen Anästhesiedauer zu gelangen, wurden 62 der 76 mit "D y n e x a n f o r t e" behandelten Patienten immer nur mit einer der zur Verfügung gestellten Pistocainkonzentrationen behandelt. Bei den restlichen 14 Patienten wurden die Druckstellen in der ersten Sitzung beispielsweise mit der 0.5%igen, in der darauffolgenden Sitzung mit der 1.0%igen usw. Pistocainsalbe versehen,

um die subjektiv unterschiedliche Schmerzempfindung als Unsicherheitsfaktor so weit wie möglich auszuschließen. Dennoch aber führten die bei dieser Patientengruppe gemachten Beobachtungen nicht zu gleichen Ergebnissen. Die Schmerzhaftigkeit einer Druckstelle ist ja u.a. auch von ihrer Lokalisation und ihrer Größe abhängig. Auch wenn ein Patient dieser Gruppe in zwei Sitzungen mit der Saloe gleicher Konzentration behandelt wurde, wurden nur in den seltensten Fällen übereinstimmende Anästhesiezeiten angegeben.

Aus der folgenden Zusammenstellung ist zu ersehen, daß von den 62 Patienten 19 während der gesamten Behandlungszeit nur mit der 0.5%igen, 20 nur mit der 1.0%igen, 13 nur mit der 2.0%igen und 10 nur mit der 3.0%igen Pistocainzubereitung behandelt wurden.

Pistocainkonzentration im " Dynexan forte "	0.5 %	1 %	2 %	3 %
Zahl der Patienten	19	20	13	10
Zahl der durchgeführten Behandlungssitzungen	56	46	30	26
Durchschnittliche Zahl der Sitzungen pro Patient	2,9	2,3	3,0	2,6
Zahl der Sitzungen, nach denen die behandelten Druckstellen nach einmaliger Applikation schmerzfrei waren	32	30	19	14
Durchschnittliche Anästhesie- dauer in Stunden	13,5	7,1	5	6,8
Subjektiv keine anästhetische Wirkung. Zahl der Sitzungen	2	3	1	0
Nebenwirkungen	0	0	0	0

In Bezug auf die Anästhesiedauer war die 0.5%ige Pistocainzubereitung den anderen überlegen. Mit der 1.0%igen Dynexansalbe war die Zahl der Sitzungen, nach denen die behandelten Druckstellen nach einmaliger Salbenapplikation schmerzfrei waren, am höchsten, und die Zahl der Behandlungssitzungen, die im Durchschnitt pro Patient notwendig waren, um alle Druckstellen zur Abheilung zu bringen, am niedrigsten.

Die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen lassen bündige Schlüsse auf die Bedeutung der Pistocainkonzentration für den Heilungsablauf nur mit Vorbehalt zu. Es dürften hier auch die Salbenwirkung modifizierende Faktoren eine Rolle spielen, wie unterschiedliche Retentionsmöglichkeit, Stärke der Salivation, Größe der allgemeinen Resistenz und der lokalen Heilungsbereitschaft. Dabei ist hier an Schwankungen der Allgemeinresistenz und Minderung der lokalen Heilungsbereitschaft durch latente Hypovitaminosen und intercurrente Infektionen (z.B. Grippeinkubation, banale Erkältungskrankheiten etc.), durch allgemeine Erschöpfung, Nikotin- und Alkoholabusus zu denken.

Eindeutig jedoch ist die Überlegenheit der 0.5%igen Pistocainzubereitung in Bezug auf die Dauer der Oberflächenanästhesie. Die Ursache für das letztgenannte Phänomen dürfte darin zu suchen sein, daß, bezogen auf

das gleichzeitig als Emulgator wirkende Pistocain, die 0,5%ige Zubereitung die relativ größte Fettstoffmenge aufweist. Mit zunehmender Pistocainkonzentration erhöht sich auch die Hydrophilie der Salbe, wodurch sie besonders an Stellen, an denen die Retentionsmöglichkeiten geringer sind, leichter durch den Speichel verdünnt und abgeschwemmt werden kann. Um auch bei den Salbenzubereitungen mit höherer Pistocainkonzentration eine längere Anästhesiedauer zu erzielen, wäre es demnach erforderlich, die Fettstoffmenge auf Kosten einer anderen Grundlagenvkomponente proportional zu erhöhen.

Nur 6 Personen gaben jeweils nur nach einer Behandlung an, entweder keine oder nur eine kurz andauernde Linderung der Schmerzen bemerkt zu haben. Sie verneinten daher zunächst jede anästhesierende Wirkung der Salbe. Als Ursachen für den Mißerfolg stellten sich einmal ungenügende Entfernung von Prothesenmaterial, so daß sich der Schleimhautdefekt z.T. erheblich vergrößerte, zum anderen eine kammartig hervorspringende Christa mylohyoidea bei stark atrophierten Alveolarfortsätzen heraus. Nachdem diese in der folgenden Sitzung erkannt und beseitigt wurden, konnten auch diese Patienten zufriedengestellt werden.

Schwierigkeiten bereitete manchmal die Entscheidung, ob die nach einiger Zeit auftretenden Schmerzen von den alten und bereits behandelten oder aber sich erst jetzt bemerkbar machenden neuen Dekubitalgeschwüren herrührten.

Auch hier waren wir ganz auf die Angaben der Patienten angewiesen. War ein neuer Dekubitus in unmittelbarer Nähe eines älteren entstanden und dieser in Abheilung begriffen, konnte angenommen werden, daß letzterer nicht mehr die Ursache der Beschwerden war.

Das Versuchsprotokoll jedes Falles enthielt Angaben über: Entzündungsbereitschaft des Mundes (frühere entzündliche Mundschleimhautaffektionen), Mundpflege, alte oder neue Prothesenträger, empfindliche oder weniger empfindliche Patienten. Beschaffenheit der Schleimhaut, Lokalisation der Druckstelle, Material der Prothesen, Überempfindlichkeit gegen Medikamente.

Über die Heilungstendenz im Munde, die von verschiedenen Faktoren, wie Allgemein- und Ernährungszustand, Alter, allgemeiner und örtlicher Resistenz, internen Erkrankungen abhängig ist, versuchten wir uns durch die Frage nach dem Heilverlauf der Extraktionswunden Klarheit zu verschaffen.

Zwei nachstehend aufgeführte Fälle sollen in diesem Zusammenhang erwähnt werden:

1. Einem 54jährigen Patienten wurden im Juli 1963 14 Zähne im Oberkiefer extrahiert. Der Patient ist nach eigenen Angaben starker Raucher und Trinker. Im August 1963 wurde eine totale OK-Prothese eingegliedert. (Im Unterkiefer trug er bereits einen partiellen Zahnersatz). Nachdem

er die Prothese ungefähr einen Monat getragen hatte, trat plötzlich starker Würge- und Brechreiz auf. In der Annahme, die Prothese sei überdimensioniert, wurde die Prothesenbasis an der dorsalen Seite (A-Linie) gekürzt, aber ein Erfolg blieb aus. Im Gegenteil: durch diese Maßnahme war der Sitz des Zahnersatzes nicht mehr gewährleistet; es wurde eine Neuanfertigung notwendig. Die Herstellung des individuellen Abdrucklöffels, der Funktionsabdruck selbst, die Bißnahme, die Anprobe und das Eingliedern der neuen Prothese war nur unter Zuhilfenahme des Gingicainsprays zur Schleimhautanästhesie möglich. Aber auch diese Prothese konnte zu Hause vom Patienten nicht getragen werden.

In der folgenden Sitzung wurde an der distalen Begrenzung der Prothesenbasis ein etwa erbsgroßes Stück "D y n e x a n f o r t e" mit einem Pistocaingehalt von 3 % verteilt und dem Patienten eine Tube dieser Salbe zur Heimbehandlung mitgegeben. Mit Hilfe dieser Salbe war es möglich, den Zahnersatz in situ zu behalten. Der Patient mußte die Salbe zunächst dreimal täglich, dann zweimal täglich und schließlich nur noch selten auftragen. Auch bei anderen Patienten konnte der Brechreiz, dessen Auftreten häufig dann zu beobachten war, wenn bei dem alten Zahnersatz die A-Linie zu weit nach mesial angenommen worden war, beim Abdrucknehmen, bei der Anprobe und beim Eingliedern der neuen Prothese durch "D y n e x a n f o r t e" - in allen vier Konzentrationen - erfolgreich unterdrückt werden.

2. Einem 55jährigen Patienten wurde am 9.9.63 nach Extraktionen der Zähne 3/34 eine totale Sofortprothese eingegliedert. Am 11.9.63 erschien der Patient mit starken Schmerzen in Gegend 3/. Neben zwei kleinen Druckstellen bei 3/3 und starkem Mundgeruch fiel auf, daß das Koagulum in der Alveole von 3/ infiziert und teilweise zersetzt war. Nach vorsichtiger Reinigung der Alveole mit H_2O_2 und anschließender Applikation von "D y n e x a n f o r t e" auf Druckstellen, in die Alveole, sowie auf die angrenzenden geröteten Schleimhautbezirke, war der Patient für ungefähr 24 Stunden schmerzfrei. Als er erst am 16.9.63 nochmals zur Behandlung kam, befanden sich die Extraktionswunden in gutem Zustand, nur eine kleine Druckstelle war noch vorhanden.

II. Über die Behandlung marginaler Parodontopathien mit "Dynexan forte" (0,5 % Pistocain)

Nachdem wir festgestellt hatten, daß das im "Dynexan forte" enthaltene Oberflächenanästhetikum Pistocain dem bisher verwandten Tetracain in keiner Weise in seiner anästhesierenden Wirkung nachsteht, schien es von Interesse, dieses Präparat bei anderen schmerzhaften und entzündlichen Prozessen der Mundschleimhaut zu erproben.

Unter Parodontopathien versteht man alle pathologischen Veränderungen, die vom Zahnfleischsaum ausgehen, oder denen primär krankhafte Prozesse der Parodontalgewebe zugrunde liegen. (F o c k e (13)). Diese Erkrankungen betreffen ein Organ, das aus Hart- und Weichgewebe aufgebaut ist und durch seinen unmittelbaren Kontakt mit dem septischen Milieu der Mundhöhle in besonderem Maße einer infektiös-toxischen Schädigung ausgesetzt ist.

Hinzu kommt, daß der Zahnfleischsaum Endstromgebiet ist. Hier können sich weit eher trophische Störungen entwickeln als in Geweben, in welchen ein Kollateralkreislauf ausgebildet ist.

Der Begriff der Parodontopathien umfaßt eine Vielzahl pathologischer Erscheinungen entzündlicher, dystrophischer und geschwulstartiger Natur, die sich in den die Zähne umgebenden Geweben abspielen (Ring (29)). Diese Krankheitsbilder treten selten in reiner Form auf, sondern gehen häufig ineinander über. Auf dem Kongreß der ARPA INTERNATIONALE 1951 wurden die Parodontopathien nach klinischen Gesichtspunkten in folgender Weise neu eingeteilt:

1. Parodontopathia inflammata

a) Pa. inflammata superficialis (= Gingivitis)

b) Pa. inflammata profunda (= Parodontitis)

2. Parodontopathia dystrophica (= Parodontose)

3. Parodontopathia mixta

a) Parodontitis dystrophica (= parodontotica)

b) Parodontosis inflammata (= parodontitica)

4. Parodontopathia neoplastica (= Parodontoma)

Außer der Parodontopathia neoplastica (geschwulstartige Neubildungen wie Parodontome, Epulis und Elephantiasis gingivae) und der rein regressiven, nicht entzündlichen Form, der Parodontopathia dystrophica, wurden alle Erkrankungen des Parodontiums mit " Dynexan forte " behandelt.

Bei 21 von insgesamt 39 Patienten diagnostizierten wir eine Pa. inflammata superficialis (= Gingivitis), bei 8 Patienten eine Pa. inflammata profunda und bei den übrigen 10 Patienten eine Parodontopathia mixta. Bei der ersten Gruppe, meist jugendlichen Patienten, zeigten sich folgende Symptome: der Zahnfleischrand und die Papillen waren gerötet, ödematös aufgetrieben und bluteten leicht bei Berührung. Die subjektiven Beschwerden reichten von einem einfachen "Kribbeln" bis zu pulpitisähnlichem Schmerz, der Nahrungsaufnahme und Mundpflege zur Qual werden ließ. Häufig konnte starker Foetor ex ore wahrgenommen werden. Immer war Zahnsteinansatz vorhanden.

Bei der zweiten Gruppe handelte es sich um eine Pa. inflammata profunda, deren Kardinalsymptom neben den immer bestehenden Zeichen einer Gingivitis die pathologisch vertiefte Zahnfleischtasche ist, die einen guten Anhaltspunkt für den Grad der Abbauvorgänge vermitteln kann. Die Vertiefung dieser Taschen wird einerseits vom Zement der Zahnwurzel, andererseits von dem in die Tiefe gewucherten und von der Zahnoberfläche abgelösten Epithel begrenzt. An der Tascheninnenwand entstehen Erosionen, die entweder zur Granulationsbildung oder aber zur Taschensekretion führen. Als Folge der Abbauerscheinungen kommt es zur Zahnlockerung verschiedenen Grades und in der weiteren Entwicklung zur Zahnklippung, Wanderung und Diastemenbildung. Bei allen Patienten konn-

ten supragingivaler Zahnstein und subgingivale Konkreme-
mente festgestellt werden.

Die dritte Gruppe bot das klinisch außerordentlich viel-
gestaltige Bild einer Parodontopathia mixta, die wohl
das Hauptkontingent aller Parodontalerkrankungen
stellt. Sie ist manifestiert durch verschiedene Kombi-
nationsmöglichkeiten regressiver, involutiver und degene-
rativer Phänomene in chronischem oder progressivem Ver-
lauf mit entzündlichen Prozessen, die ihrerseits wieder
akut, subakut oder chronisch verlaufen können. (R i n g
(29)). Kennzeichnendes Symptom dieser Erkrankung ist
der freiliegende Zahnhals.

Behandelt wurden fast ausschließlich akute und subakute
Parodontopathien, wobei die Patienten über Schmerzen bzw.
ein unangenehmes Gefühl am Zahnfleischrand klagten. Nach-
dem hygienische Mundverhältnisse geschaffen worden waren,
konnten bei allen leichteren Gingivitiden und solchen
Erscheinungsbildern der Parodontopathia mixta, die nicht
mit einer pathologischen Taschenbildung einhergingen, mit
" D y n e x a n f o r t e " gute Heilerfolge erzielt wer-
den. Nur in vier Fällen von Pa. inflammata profunda konn-
ten die entzündlichen Erscheinungen allein durch dieses
Präparat zum Schwinden gebracht werden. Bei den übrigen
Patienten wurde nach der Entfernung des Zahnsteines und
der subgingivalen Konkreme-
mente zusätzlich eine Chlor-
phenolätzung der Zahnfleischtaschen vorgenommen. Die sub-

jektiven Beschwerden dieser Patienten konnten zwar beseitigt werden, eine vollständige Ausheilung der entzündlichen Prozesse ließ sich jedoch nicht erzielen. Hier lag die Vermutung nahe, die durch anamnestische Erhebung auch teilweise bestätigt werden konnte, daß die Ursachen der parodontalen Insuffizienz in Störungen des endokrinen oder auch des neurovegetativen Systems zu suchen waren.

Die Behandlung wurde wie folgt durchgeführt:

Neben der lokalen medikamentösen Therapie achteten wir darauf, gleichzeitig einwandfreie hygienische Verhältnisse in der Mundhöhle zu schaffen, und zwar durch Entfernen der Beläge, des Zahnsteines, der subgingivalen Konkremeute, überstehender Kronen- und Füllungsrän-der, tiefkariöser Zähne und Wurzeln.

Um bei dem an und für sich schon durch starke entzündliche Veränderungen geschädigten Gewebe nicht noch weitere Insulte zu setzen, nahmen wir die endgültige Entfernung des Zahnsteines und der Konkremeute erst in der zweiten oder dritten Sitzung vor. Stieß die Zahnstein-entfernung auf Widerstand seitens des Patienten, wurde vorsichtig ein- bis zweimal "D y n e x a n f o r t e" aufgetragen. Nach einer Wartezeit von 2 - 5 Minuten konnte dann der Zahnstein fast schmerzlos entfernt werden, wobei sich dann auch die adstringierende Komponente dieses Medikaments bemerkbar machte. Wir glaubten, ein deutliches Nachlassen der Blutungsneigung, die die Zahn-

steinentfernung sehr erschweren kann, feststellen zu können. Die Zahnfleischmassage mit "D y n e x a n f o r t e" mindestens 3x tägl. je fünf Minuten überließen wir der häuslichen Selbstpflege, wobei es uns wichtig schien, den Patienten eine eindrucksvolle Belehrung zu erteilen und sie auf die Bedeutung der anscheinend belanglosen Maßnahmen der häuslichen Selbstbehandlung aufmerksam zu machen. Wir wiesen darauf hin, daß der mit "D y n e x a n f o r t e" versehene Finger in leicht rotierender Bewegung von der Umschlagfalte in Richtung der Zahnkronen zu führen sei, um gleichzeitig mit der Massagewirkung einen reinigenden Effekt bezüglich der Zahnfleischtaschen zu erzielen.

In allen Fällen konnten wir nach Applikation dieses Präparates schon nach der ersten Behandlungssitzung eine gewisse lokale Heilungstendenz und eine deutliche Herabsetzung der Schmerzhaftigkeit beobachten.

Die Angaben der Patienten über die Dauer der Anästhesie schwankten zwischen 15 Minuten und zwei Stunden. Sie ist somit wesentlich kürzer als bei der Druckstellenbeseitigung, da hier die guten Retentionsmöglichkeiten, die eine Prothese dem Medikament bietet, nicht gegeben sind.

Es soll jeweils ein Fall aus jeder Patientengruppe näher geschildert werden.

1. Fall: Pa. inflammata superficialis.

I. Behandlungssitzung am 18.2.1964:

Ein 24jähriger Patient in gutem Ernährungs- und schlechtem Allgemeinzustand. Interne Erkrankungen sind nicht bekannt, seit 9 Tagen besteht eine generalisierte Gingivitis. Von einem Zahnarzt wurde Cebionpaste rezeptiert, aber der Patient verspürte keine Besserung.

I n t r a o r a l e r B e f u n d :

Oberkiefer (OK) und Unterkiefer (UK) vollbezahnt. Starker supragingivaler Zahnsteinansatz im UK-Front- und OK-Seitenzahngebiet. Zahnfleischrand hochrot und ödematös aufgetrieben, bei Berührung blutend und sehr schmerzhaft. Starke Beläge, Mundpflege wurde vernachlässigt, Nahrungsaufnahme fast unmöglich.

T h e r a p i e :

Entfernung der Beläge mittels Spray. Vorsichtiges zweimaliges Auftragen von " D y n e x a n f o r t e ", gründliche Zahnsteinentfernung. Anschließend nochmals Spray und Massage mit dem, mit dem Medikament versehenem Finger von der Umschlagfalte her in Richtung der Zahnkronen. Dem Patienten, dem eine Tube " D y n e x a n f o r t e " mitgegeben wurde, wurde aufgetragen, daheim 3 x täglich zumindest 5 Minuten selbst Zahnfleischmassagen vorzunehmen.

II. Behandlungssitzung am 20.2.64:

I n t r a o r a l e r B e f u n d :

Schwellung des Zahnfleisches weitgehend abgeklungen,
Rötung und leichte Blutungsneigung bestehen noch. Die
Schmerzen haben nachgelassen.

III. Behandlungssitzung am 24.2.64:

I n t r a o r a l e r B e f u n d :

Zahnfleischrandgebiet o.B.. Kein Bluten, keine Schmerzen,
Behandlung abgeschlossen.

2. Beispiel: Pa. inflammata profunda

I. Behandlungssitzung am 16.1.64:

Ein 24jähriger Patient in gutem Ernährungs- und reu-
ziertem Allgemeinzustand. Interne Erkrankungen nicht
bekannt; kurz nach dem Krieg habe der Patient Mundfäule
gehabt. Seit etwa 1/2 Jahr wurde Zahnfleischbluten und
ein unbestimmtes Spannungsgefühl am Zahnfleisch beobach-
tet. Stärkere Schmerzen beim Essen und Zähneputzen seien
erst in den letzten Tagen aufgetreten.

I n t r a o r a l e r B e f u n d :

Starker Foetor ex ore. OK und UK vollbezahnt. Beläge,
supragingivaler Zahnsteinansatz, subgingivale Konkremen-
te. Zahnfleischrand stark gerötet, geschwollen, bei Be-

nährung blutend. Papillenspitzen im UK-Frontzahngebiet teilweise nekrotisch. Pathologisch vertiefte Zahnfleischtaschen. Abgesehen von einer gewissen Papillenatrophie keine Retraktion des Gingivalrandes.

T h e r a p i e :

Glättung überstehender Füllungsränder, bzw. Entfernung derselben. " D y n e x a n f o r t e " wurde nur aufgetragen, nicht einmassiert, da die subgingivalen Konkremente noch nicht entfernt werden konnten. Sonst Therapie wie im Fall 1.

II. Behandlungssitzung: am 17.1.64

I n t r a o r a l e r B e f u n d :

Geringe Besserung. Rötung, Schwellung des Zahnfleisches sowie Blutungsneigung bestehen noch vor allem im UK-Frontzahngebiet. Subgingivale Konkremente können ohne Anästhesie fast schmerzlos beseitigt werden. Behandlung muß unterbrochen werden, da Patient Urlaubsreise antritt.

III. Behandlungssitzung am 19.2.64:

I n t r a o r a l e r B e f u n d :

Wesentliche Besserung. Entzündliche Veränderungen bestehen nur im OK zwischen 1/1. Im UK-Frontzahngebiet wieder etwas supragingivaler Zahnsteinansatz.

T h e r a p i e :

wie vorher.

IV. Behandlungssitzung am 2.3.64 :

Gingivalsaum o.B. Behandlung beendet.

3. Beispiel: Parodontopathia mixta.

I. Behandlungssitzung am 24.2.64:

Ein 36jähriger Patient in gutem Ernährungs- und Allgemeinzustand beobachtete seit etwa 3 Jahren Zahnfleischbluten beim Zähneputzen sowie gelegentlich leichtes Kribbeln am Zahnfleischrand.

I n t r a o r a l e r B e f u n d :

Es handelt sich um ein prothetisch nicht versorgtes Lückengebiß. Zahn 17 zeigt Lockerung III. Grades. Zahnsteinansatz, im UK-Frontzahnbereich alle Zahnhälse freiliegend, teilweise auch die Wurzeloberflächen. Gingiva leicht gerötet, blutet, ist druckempfindlich. Keine pathologischen Zahnfleischtaschen.

T h e r a p i e :

Wie bei Beispiel 1., Patient wird empfohlen, sich Zahnersatz anfertigen zu lassen.

II. Behandlungssitzung am 27.2.64:

I n t r a o r a l e r B e f u n d :

Die Gingiva ist blaßrosa und liegt den Zähnen straff an. Keine Schmerzen, das Zahnfleischbluten hat aufgehört. Behandlung beendet.

D. Zusammenfassung

Die in der medizinischen Literatur immer häufiger auftretenden Hinweise auf medikamentös bedingte Allergien, besonders aber auf die den verschiedenartigsten chemischen Verbindungen eigenen, gemeinsamen chemischen Strukturelementen, die zu "Gruppen- oder Überkreuzungsempfindlichkeiten" führen können, machen die Suche nach medikamentös verwertbaren Substanzen erforderlich, die nicht in den Rahmen dieser Gruppenallergene fallen.

Ein solches, vielen chemischen Verbindungen gemeinsames Strukturelement ist die in Para-Stellung an dem Benzolring substituierte Aminogruppe NH_2 , also das Paraaminobenzol. Zu den chemischen Verbindungen, die diese Gruppe aufweisen, gehören außer dem Anästhesin, dem Novocain (Procain) und dem Pantocain (Tetracain) eine Reihe von Stoffen, vor allem Farbstoffe, die in der Lederindustrie und im Friseurgewerbe ausgedehnte Verwendung finden.

Da das in der Zahnheilkunde vielfach angewandte Präparat Dynexan als Lokalanästhetikum Pantocain enthält, sah sich die Herstellerfirma durch die angeführten Umstände veranlaßt, nach einem Lokalanästhetikum zu suchen, das nicht zu "Gruppen- oder Überkreuzungsempfindlichkeiten" führen kann. Ein solches Lokalanästhetikum ist das Pisticain, eine aliphatische, stickstofffreie Verbindung mit guten anästhesierenden Eigenschaften. Um zu klären ob

dieses Lokalanästhetikum zu allergischen Reaktionen führen kann, wurde es zum Gegenstand unserer theoretischen Betrachtungen und klinischen Untersuchungen gemacht.

Bei 115 Patienten, die mit "D y n e x a n f o r t e" behandelt wurden, das Pistocain in Konzentrationen von 0.5 %, 1 %, 2 % und 3 % enthielt, wurde kein einziger Fall einer allergischen Reaktion oder einer sonstigen unerwünschten Nebenwirkung festgestellt. Wir sind uns der Tatsache bewußt, daß diese Zahl ein definitives Urteil über eine dem Pistocain möglicherweise innewohnende allergene Potenz nicht zuläßt. Andererseits aber läßt der Umstand, daß das Pistocain nicht unter die Lokalanästhetika fällt, die durch den Einbau der Para-Aminogruppe durch Gruppensensibilisierung zu allergischen Reaktionen führen können, es durchaus ratsam erscheinen, dieser chemischen Verbindung bei der therapeutischen Anwendung in der Mundhöhle den Vorzug zu geben, dies um so mehr, als es sich in der geringen Konzentration von 0.5 % als ausreichend therapeutisch wirksam erwies.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. Arnold, W. Über Kamille, Pfefferminze und Fenchel. 1. Mitteilung: Über die Beeinflussung von Entzündungsprozessen.
Arch. f. exp. Path. 123, 129, 1927
2. Blasiu, A.P. Erfahrungen mit Thesit bei Röntgendermatitis.
Strahlentherapie 92, 75, 1953
3. v. Czetsch-Lindenwald Pflanzliche Arzneizubereitungen, Pflanzenextrakte.
Süddeutsche Apothekerzeitung, Stuttgart, 1945
4. Dale und Kellaway zit. bei Mosebach, K.-O., Allergie und Gewebshormone.
Die Med. Welt 1961, 2381
5. Döhler, N.C. Über lokalanalgetische und fermenthemmende Wirkungen von Alkylpolyäthylenoxydäthern.
Diss. Pharmakol. Inst. Univ. Hamburg, 1952
6. Eberstein, K. Pantocain und Polyäthylenäther zur Epiauralanästhesie.
Diss. Pharmakol. Inst. Hamburg, 1954
7. Eichholtz zit. bei Werner, M. Die Bedeutung nativer, präparierter und behandelter Nahrungsmittel als Allergene.
Die Med. Welt, 1961, 169
8. Fehring, W.D. Zur Frage der parallergischen Vorgänge nach der Pockenschutzimpfung.
Die Med. Welt, 1962, 2377
9. Filipp, G. Die kombinierte Behandlung des allergischen Asthma bronchiale mit AM 49 und Decortin.
Die Med. Welt, 1960, 2213

10. Filipp, G. Organlokalisation des allergischen Geschehens (II)
Die Med. Welt, 1963, 101
11. Fischer, G. Heilkräuter und Arzneipflanzen
Haug-Verlag, Berlin, 1947
12. Flamm, Kroeber, Seel Die Heilkraft der Pflanzen.
Hippokrates-Verlag, Stuttgart
1944
13. Focke, G. Parodontopathien, Parodontal-
Status.
Deutscher-Zahnärzte-Kalender
1955, 142
14. Gessner, K. zit. bei Flamm, Kroeber, Seel,
Die Heilkraft der Pflanzen.
Hippokrates-Verlag, Stuttgart
1944
15. Hanauer, A. Gruppensensibilisierung gegen-
über Anästhetika, Chemotherapeu-
tika und Antibiotika.
Dtsch. Med. Wschr., 1955, 1175
16. Hansen, K. Allergie durch Nahrungsmittel
Dtsch. Med. Journal 13, 644,
1962
17. Hardebeck, Kl. Zur Bestimmung der mittleren
Frahm, M. und tödlichen Dosis (LD₅₀)
Soehring, Kl. Arch. int. pharmacodyn., 86, 472
1951
18. Heymann, J. Lokale Schmerzbekämpfung bei
Verbrennungen.
Med. Klinik 49, 559, 1954
19. Hochrein, M. und Zirkulationsstörungen als Grund-
Schleicher, J. lage für Pathogenese und Therapie
des ulcus pepticum.
Dtsch. Med. Wschr. 1951, 936
20. Hottinger, H. Enterale Allergie, Immunität
und Zöliakie.
Dtsch. Med. Wschr. 1959, 1717
21. Jahnel, S. Behandlung von Schleimhautaffek-
tionen.
Zahnärztliche Praxis 1957, VIII,
Nr. 5

22. Kämmerer, H. Allergische Diathese und allergische Erkrankungen.
Bergmann-Verlag, München, 1956, 3
23. Kerp, L. Insektenallergie
Dtsch. Med. Wschr. 1962, 1539
24. Kraff, Th. Über die therapeutische Beeinflussung entzündlicher Erscheinungen in der Mundhöhle durch Pflanzenextrakte unter Berücksichtigung der anästhesierenden Therapie.
Med. dent. Diss. Mainz, 1953
25. Lösch, F. Untersuchungen über die Druckstellenheilsalbe Dynexan.
Med. dent. Diss. Frankfurt /M. 1949
26. Mosebach, K.-O. Allergie und Gewebshormone
Die Med. Welt, 1961, 2381
27. Mayer zit. bei Werner, M. Die Bedeutung nativer, präparierter und behandelter Nahrungsmittel als Allergene.
Die Med. Welt, 1961, 169
28. Meyer, H.H. Experimentelle Pharmakologie als Grundlage der Arzneibehandlung, Verlag Urban u. Schwarzenberg, Berlin, 1936, 138, 245
29. Ring, A. Einführung in die Behandlung der marginalen Parodontopathien.
Werk-Verlag, München, 1963, 11
30. Rössle, R. Allergie, herausgeg. von Hansen, K., Thieme-Verlag, Stuttgart, 1957, 34
31. Schöller, C. Über die Regelung der Wasser- und Lipoidlöslichkeit pharmazeutisch wirksamer Verbindungen.
Angew. Chem. 62, 7, 1950
32. Scholz, J. Toxikologische Arzneimittelprüfung in der pharmazeutischen Industrie.
Münchener Med. Wschr. 1962, 1607

33. Schopper, W. und
Kössling, F.K. Anaphylaktischer Schock und
hyperergische Allergie nach
Penicillin-, Omnacillin- und
Trockenzellinjektionen.
Die Med. Welt 1960, 2308
34. Schulz, K.H. Über die Verwendung von Alkyl-
Polyäthylenoxyd-Derivaten als
Oberflächenanaesthetica.
Derm. Wschr. 126, 657, 1952
35. Siems, K.J. und
Soehring, Kl. Die Ausschaltung sensibler
Nerven durch pericurale und
paravertebrale Injektion von
Alkylpolyäthylenoxydäthern bei
Meerschweinchen.
Arzneimittelforsch. 2, 109, 1952
36. Soehring, Kl.
Scriba, K., Frahm, M.
und Zöllner, G. Beiträge zur Pharmakologie der
Alkylpolyäthylenoxydderivate
Arch. int. pharmacodyn., 87, 301,
1951
37. Soehring, Kl., Bass, H.
und Stave, U. Beiträge zur Pharmakologie der
Alkylpolyäthylenoxydderivate.
Arch. int. pharmacodyn., 89, 365,
1952
38. Soehring, Kl.
Frahm, M. und
Mletzko, K. Beiträge zur Pharmakologie der
Alkylpolyäthylenoxydderivate.
Arch. int. pharmacodyn., 91, 112,
1952
39. Soehring, Kl. und
Frahm, M. Beiträge zur Pharmakologie der
Alkylpolyäthylenoxydderivate.
Arzneimittelforsch. 5, 655, 1955
40. Sokol zit. bei Werner, M. Die Bedeutung
nativer, präparierter und behan-
delter Nahrungsmittel als Aller-
gene.
Die Med. Welt, 1961, 169
41. Spektor zit. bei Mosebach, K.-O., Aller-
gie und Gewebshormone
Die Med. Welt, 1961, 2381
42. Spreng, M. Die Zahn-, Mund- und Kieferheil-
kunde
Verlag-Urban u. Schwarzenberg,
1956, IV, 25

43. Stellmach, R.
Schröder, E. und
Soehring, K. L.
Über die Messung analgetischer
Wirkungen im Tierversuch III.
Arch. int. pharmacodyn., 89,
380, 1952
44. Strack, K.
Zur Behandlung des Ulcus pepticum
und der Gastritis mit schleim-
hautanästhesierenden Mitteln.
Münch. Med. Wschr. 1950, 878
45. Strauss
zit. bei Schulz, K. H. Über die
Verwendung von Alkyl-Polyäthylen-
oxyd-Derivaten als Oberflächen-
anaesthetica.
Derm. Wschr. 126, 657, 1952
46. Ungar
zit. bei Mosebach, K.-O., Allergie
und Gewebshormone.
Die Med. Welt, 1961, 2381
47. Waddel, L. S.
Egyptian civilization: Its
Sumerian origin and real chrono-
logy, and Sumerian origin of
Egyptian hieroglyphics,
London 1930, 60
48. Werle und
Seneyer
zit. bei Mosebach, K.-O., Allergie
und Gewebshormone.
Die Med. Welt, 1961, 2381
49. Werner, M.
Die Bedeutung nativer, präpa-
rierter und behandelter Nahrungs-
mittel als Allergene.
Die Med. Welt, 1961, 169
50. Zipf, Wetzels,
Ludwig und
Friedrich
Allgemein und lokal toxische
Wirkungen von Docetylpolyläthylen-
oxyd-Äther.
Arzneimittelforsch. 7, 162, 1957

Zum Schluß meiner Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. K u c k für die Überlassung des Themas sowie für die bereitwillige Unterstützung während der Ausführung meiner Untersuchungen danken. Herrn Professor Dr. J. v. R e c k o w bin ich für die freundliche Überlassung seiner Patienten für die klinischen Untersuchungen zu Dank verpflichtet.

Herrn Professor Dr. W e s t e r m a n n danke ich für die Beschaffung eines Teiles der für meine Arbeit notwendigen pharmakologischen Literatur und schließlich der Firma K r e u s s l e r & Co. für die Zurverfügungstellung ihres Präparates.

L e b e n s l a u f

Am 27. Juni 1937 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Dr. Karl Kroll und seiner Ehefrau Anneliese, geb. Pech, in Wiesbaden geboren. Nach vier Volksschuljahren trat ich im Herbst 1947 in die Sexta des humanistischen Zweiges des Gutenberggymnasiums in Wiesbaden ein.

Ab Ostern 1951 besuchte ich die Oranienschule, Gymnasium für Jungen, in Wiesbaden und legte dort im Frühjahr 1958 die Reifeprüfung ab.

Im Sommer-Semester 1958 erfolgte meine Immatrikulation an der Philipps-Universität in Marburg für das Fach der Zahnheilkunde. Nach fünf vorklinischen Semestern bestand ich dort im Herbst 1960 die zahnärztliche Vorprüfung. Im Winter-Semester 1960/61 war ich an der Universität in München, im Sommer-Semester 1961 an der Universität in Hamburg eingeschrieben. Ab Winter-Semester 1961/62 besuchte ich die Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt. Hier beendete ich am 16. Juli 1963 mein Studium mit dem Staatsexamen. Ab Januar 1964 bin ich am Zahnärztlichen Universitätsinstitut "C a r o l i n u m" als Assistent tätig.

Kroll

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer

- Prof. Dr., Dr., Dr. W. Artelt, (F), (Geschichte der Medizin)
Prof. Dr. F. Ascher, (Mü), (Kieferorthopädie)
Prof. Dr. Dimroth, (Mr), (Anorganische Chemie)
Prof. Dr., Dr. J. Franke, (H), (Konservierende Zahnheilkunde)
Prof. Dr. J. Frey, (F), (Innere Medizin)
Prof. Dr. Georgii, (Mü), (Pathologie)
Prof. Dr. U. Graff, (F), (Chirurgie)
Prof. Dr., Dr. P. Hauser, (F), (Zahnheilkunde)
Prof. Dr. E. Hausser, (H), (Kieferorthopädie)
Prof. Dr., Dr. J. Heiss, (Mü), (Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde)
Prof. Dr. F. Herrmann, (F), (Dermatologie)
Prof. Dr., Dr. H. Heuser, (Mr), (Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde)
Prof. Dr. G. Janke, (Mr), (Zahnärztliche Prothetik)
Prof. Dr. J. Jürgens, (F), (Innere Medizin)
Prof. Dr. G. Kahlau, (F), (Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie)
Priv.-Doz. Dr., Dr. W. Ketterl, (Mü), (Konservierende Zahnheilkunde)
Prof. Dr. A. Kleinschmidt, (F), (Hygiene und Bakteriologie)
Lehrbeauftragter Dr. W. Koller, (F), (Kieferorthopädie)
Priv.-Doz. Dr., Dr. F. Kreter, (F), (Konservierende Zahnheilkunde)
Priv.-Doz. Dr., Dr. E. Krüger, (H), (Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde)
Prof. Dr. M. Kuck, (F), (Zahnheilkunde, Zahnärztliche Prothetik)
Prof. Dr. Lang, (Mü), (Innere Medizin)
Prof. Dr. H. Lapp, (F), (Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie)
Prof. Dr. K. Luff, (F), (Gerichtliche und soziale Medizin)
Prof. Dr. Mahr, (Mr), (Chemie)
Priv.-Doz. Dr. H. Martin, (F), (Innere Medizin)
Prof. Dr. Niessing, (Mr), (Anatomie)
Priv.-Doz. Dr. Oksche, (Mr), (Anatomie)

Prof. Dr. Petry, (Mr), (Anatomie)
 Prof. Dr. J. v. Reckow, (F), (Zahn-, Mund- und Kiefer-
 heilkunde)
 Priv.-Doz. Dr. Ristow, (F), (Hals-, Nasen- und Ohren-
 heilkunde)
 Prof. Dr. Rollhäuser, (Mr), (Anatomie)
 Prof. Dr. Rosemann, (Mr), (Physiologie und physiologische
 Chemie)
 Prof. Dr. W. Rotter, (F), (Pathologie)
 Prof. Dr. Schedel, (Mü), (Chirurgie)
 Prof. Dr., Dr. K. Schuchardt, (H), (Zahn-, Mund- und
 Kieferheilkunde)
 Prof. Dr., Dr. M. Shug-Kösters, (Mü), (Konservierende
 Zahnheilkunde)
 Prof. Dr. H.-J. Schümann, (F), (Pharmakologie und Toxi-
 kologie)
 Prof. Dr. Seidel, (Mr), (Zoologie)
 Prof. Dr. G. Kl. Steigleder, (F), (Dermatologie)
 Lehrbeauftragter Dr., Dr. Schwenzer, (H), (Zahnheilkunde)
 Prof. Dr. Vogt, (Mr), (Experimentalphysik)
 Prof. Dr. Walcher, (Mr), (Experimentalphysik)
 Priv.-Doz. Dr. W. Weber, (F), (Chirurgie und Urologie)
 Prof. Dr. M.H. Westermann, (F), (Pharmakologie und Toxi-
 kologie)

(F) = Frankfurt /Main

(H) = Hamburg

(Mr) = Marburg /Lahn

(Mü) = München

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt /Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Klinische Untersuchungen über die anästhesierende Heilsalbe " D y n e x a n f o r t e "

im Zahnärztlichen Universitätsinstitut " Carolinum" unter Leitung von Prof. Dr. J. v. Reckow mit Unterstützung durch Prof. Dr. M. Kuck ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 2. November 1964

Kinner

